

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1943

THESE

N°

63

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

PAR

Émile-Clément NOEL

Né le 3 Avril 1915, à Ailleville (Aube).

Présentée et soutenue publiquement le

14 AVR 1943

19

LES
AMÉNORRHÉES HYPERHORMONALES
DES JEUNES FILLES

Président : M. ABRAMI, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, Rue Deparcieux, 29
1943

Report of the Commissioner of the General Land Office

for the year ending June 30, 1896

Printed by the Government Printing Office

Washington, D. C.
1896

For sale by the
Government Printing Office
Washington, D. C.

For sale by the
Government Printing Office
Washington, D. C.

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : **NOEL.**

Prénom : **Émile-Clément.**

Date de soutenance :

Numéro d'ordre :

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque)

NOEL (Émile-Clément). — Les aménorrhées hyperhormonales des jeunes filles. — Paris, Imp. R. Foulon, 1943, *in-8°*, 88 p.

(*Thèse Médec. (Et.)*, Paris 1943, N°

NOEL (Émile-Clément). — Les aménorrhées hyperhormonales des jeunes filles. — Paris, Imp. R. Foulon, 1943, *in-8°*, 88 p.

(*Thèse Médec. (Et.)*, Paris 1943, N°

NOEL (Émile-Clément). — Les aménorrhées hyperhormonales des jeunes filles. — Paris, Imp. R. Foulon, 1943, *in-8°*, 88 p.

(*Thèse Médec. (Et.)*, Paris 1943, N°

NOEL (Émile-Clément). — Les aménorrhées hyperhormonales des jeunes filles. — Paris, Imp. R. Foulon, 1943, *in-8°*, 88 p.

(*Thèse Médec. (Et.)*, Paris 1943, N°

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1943

THESE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

PAR

Émile-Clément NOEL

Né le 3 Avril 1915, à Ailleville (Aube).

Présentée et soutenue publiquement le 19

LES

AMÉNORRHÉES HYPERHORMONALES

DES JEUNES FILLES

Président : M. ABRAMI, Professeur.

PARIS

IMPRIMERIE R. FOULON

29, Rue Deparcieux, 29

1943



LE DOYEN BAUDOUIN

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	GASTINEL.
Parasitologie et histoire naturelle médicale ..	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CHABROL
Pathologie chirurgicale	PETIT-DUTAILLIS.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	DUVOIR.
Histoire de la médecine et de la chirurgie ..	LIAN.
Pathologie expérimentale comparée	Henri BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
	ABRAMI.
Clinique médicale	FIESSINGER.
	HARVIER.
	P.-VALLÉRY-RADOT.
Hygiène et clinique de la première enfance ..	CATHALA.
Clinique des maladies des enfants	Robert DEBRE.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	LEVY-VALENSI
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Cliniques des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CADENAT.
Clinique chirurgicale	MONDOR.
	QUENU.
	BROCQ.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	LEVY-SOLAL.
	PORTES.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie ..	LEVEUF.
Clinique thérapeutique médicale	LOEPER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	DONZÉLOT.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT
Assistance Médico-sociale	N...
	DOGNON.
	HAZARD.
Professeurs sans chaire	JAYLE.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.			MM.		
AMELINE	Pathologie	chirur-	DE GENNES	Pathologie	médi-
	cale.			cale.	
BARIETY	Pathologie	médi-	JOANNON	Hygiène	
	cale.		LACOMME	Obstétrique.	
BESANÇON Justin.	Hydrologie.		LANTUEJOUL	Obstétrique.	
BONNET	Bactériologie		LAVIER	Parasitologie.	
BOULIN	Pathologie	médi-	LELONG	Pathologie	médi-
	cale.			cale.	
BROUET	Pathologie	médi-	LEMAIRE	Pathologie	expéri-
	cale.			mentale.	
BULLIARD	Histologie.		LENEGRE	Pharmacologie.	
CACHERA	Pathologie	médi-		Pathologie	médi-
	cale.		Mlle J. LEVY	cale.	
CORDIER	Anatomie.		MARCHAL	Pathologie	chirur-
COSTE	Pathologie	médi-		gicale.	
	gicale.		MENEGAUX	Pathologie	médi-
JOUVELAIRE (Roger)	Urologie.			cale.	
DELARUE	Anatomie	patholo-	MOLLARET	Pathologie	médi-
	gique.			cale.	
DÉLAY	Pathologie	médi-	MOUQUIN	Pathologie	chirur-
	cale.			gicale.	
DESGREZ (H.)	Physique.		PATEL	Ophthalmologie.	
DESOILLE	— Médecine légale.			Physiologie.	
DIGONNET	Obstétrique.		RENARD	Pathologie	chirur-
DOGNON	Physique.		RICHET	gicale.	
FÈVRE	Pathologie	chirur-	SICARD	Pathologie	médi-
	gicale.			cale.	
FUNCK-BRENTANO	Pathologie	chirur-	SOULIE	Obstétrique.	
	gicale.			Pathologie	médi-
GALLIARD	Parasitologie.		SUREAU	cale.	
GARCIN	Pathologie	médi-	TURPIN	Pathologie	chirur-
	cale.			gicale.	
Mlle GAUTHIER.	Anatomie	patholo-	WILMOTH	Pathologie	médi-
	gique.			cale.	

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.		MM.	
ALGLAVE	Pathologie	HUGUENIN	Anatomie
	gicale.		Patholo-
CHAILLEY-BERT ..	Physiologie.		gique.
GUENIOT	Obstétrique.	LE LORIER	— Obstétrique.
HEITZ-BOYER	Pathologie	NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
	chirur-	PIEDELIEVRE . .	Médecine légale.
	gicale.	VAUDESCAL	Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgi- cale.
BRULE		GATELLIER ...	
LAROCHE Guy		de GAUDART	
MOREAU		d'ALLAINES	
SEZARY		MOULONGUET	
		MOURE	

MM.	
ECALLE	} Clinique obstétricale.
VIGNES	

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
N... ..	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
DECHAUME	Stomatologie.
H... ..	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecoie a arrêté que les options émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MES PARENTS

Dont le dévouement sans limite et les sacrifices permanents m'ont seuls permis d'accéder à la carrière médicale.

Ils ont toujours été pour moi l'exemple même de l'honnêteté, de la droiture et du travail.

Qu'ils trouvent ici le témoignage bien modeste de ma profonde affection et de mon éternelle reconnaissance.

A LA MEMOIRE DE MES CHERS DISPARUS

A TOUTE MA FAMILLE

En témoignage de mon affection.

A LA MEMOIRE DE MON PREMIER MAITRE

LE PROFESSEUR E. RENAULD

Docteur ès Lettres, Lauréat de l'Institut

A MES AMIS

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR ABRAMI

Professeur de Pathologie médicale à la Faculté de Médecine

Médecin de l'Hôpital Broussais

Commandeur de la Légion d'Honneur

*Qui a bien voulu me faire le grand hon-
neur d'accepter la présidence de cette thèse ;
qu'il me soit permis de lui témoigner ici
ma profonde gratitude.*

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR CLAUDE BECLERE

Ancien Chef de Clinique Gynécologique à la Faculté

Assistant de Gynécologie à l'Hôpital Saint-Antoine

*Qui m'a inspiré le sujet de cette thèse et
auprès de qui j'ai trouvé un guide toujours
bienveillant.*

*Je lui dois de m'avoir initié et intéressé à
l'endocrinologie gynécologique.*

*Qu'il trouve ici l'expression de ma très
vive reconnaissance et de mon profond res-
pect.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Stage:

MONSIEUR LE PROFESSEUR CLERC

MONSIEUR LE PROFESSEUR DUVAL, *in memoriam*

MONSIEUR LE PROFESSEUR MONDOR

MONSIEUR LE DOCTEUR BABONNEIX, *in memoriam*.

MONSIEUR LE DOCTEUR PAGNIEZ

Externat:

MONSIEUR LE PROFESSEUR CADENAT

MONSIEUR LE PROFESSEUR CHIRAY

MONSIEUR LE DOCTEUR FLANDIN

MONSIEUR LE DOCTEUR FOUQUET

MONSIEUR LE DOCTEUR LALLEMANT

INTRODUCTION

L'aménorrhée est un symptôme très fréquemment observé en pratique gynécologique à tous les âges de la vie génitale de la femme et particulièrement chez les jeunes filles. Bien qu'elle ne s'accompagne le plus souvent d'aucun trouble, ni d'aucun malaise, elle est presque toujours, pour les femmes qui en sont atteintes, ou pour leur entourage, l'objet de graves préoccupations qui peuvent retentir plus ou moins sur leur psychisme. C'est dire toute l'importance que prend ce symptôme en clinique et tous les soins que nous devons lui porter pour tâcher d'en déterminer avec précision l'étiologie et de lui opposer une thérapeutique efficace.

Nos conceptions sur ce phénomène pathologique, basées sur les acquisitions récentes de la physiopathologie de la menstruation, sont beaucoup plus précises et en même temps plus complexes qu'autrefois. Tout récemment encore, l'opinion classique, en présence d'une aménorrhée sans lésion clinique apparente, était de faire un traitement dont les trois caractéristiques étaient :

- d'être toujours folliculinique,
- d'employer la folliculine toujours à hautes doses,
- d'employer la folliculine toujours seule.

Mais, à la suite de leurs recherches récentes, Claude BÉCLÈRE et H. SIMONNET ont pu montrer que cette manière de faire était, dans un tiers des cas environ, tout à fait néfaste : dans un tiers des cas, en effet, il ne s'agit pas d'aménorrhées par insuffisance folliculinique, mais d'amé-

norrhées hyperhormonales, soit hyperhypophysaires, soit hyperfolliculiniques.

Les mêmes auteurs ont fait ressortir l'importance capitale d'un diagnostic précis, car dans les aménorrhées hyperhormonales il ne faut prescrire ni folliculine, ni hormones gonadotropes — ce qui ne ferait qu'accentuer les troubles — mais, comme ils l'ont bien précisé, de l'hormone lutéinique seule. Grâce à cette hormone du Corps Jaune, donnée au bon moment, on fait apparaître les règles, généralement dans les trois jours qui suivent son administration.

Les résultats remarquables qu'ils ont obtenus ne semblent extraordinaires qu'à première vue, parce qu'on a toujours voulu jusqu'ici considérer la folliculine comme l'hormone féminine par excellence, tandis que la lutéine était réservée au traitement des hémorragies utérines. Mais nous savons actuellement que, pour amener la muqueuse utérine à la phase sécrétoire de prénidation, l'hormone du Corps Jaune est aussi indispensable que la folliculine; ainsi comprenons-nous qu'une insuffisance lutéinique puisse être à l'origine d'une aménorrhée. Or, précisément, dans les aménorrhées hyperhormonales, si l'ensemble des dosages et l'étude clinique des récepteurs folliculiniques montrent que la sécrétion de folliculine est non seulement suffisante, mais souvent même exagérée, par contre, comme l'indiquent les dosages, ce qui fait défaut c'est l'hormone du Corps Jaune; il suffit donc de prescrire celle-ci au bon moment pour que la muqueuse utérine, déjà suffisamment préparée par la folliculine, réponde immédiatement et pour que la menstruation se produise.

Après un rappel historique où nous exposerons rapidement les progrès de nos connaissances sur les trois hormones gonadropes, folliculaire et lutéinique et où nous passerons en revue les travaux relatifs aux aménorrhées hyperhormonales, nous consacrerons un chapitre à l'étude des dosages hormonaux dont nous donnerons les résultats dans les amé-

norrhées hyperhormonales. Nous décrirons ensuite le tableau clinique particulier de ces aménorrhées et le principe du traitement par le Corps Jaune. Enfin nous rapporterons 21 observations de malades choisies parmi les malades personnelles du Docteur Claude BÉCLÈRE ou soignées par lui, soit à l'hôpital Saint-Antoine à la consultation de gynécologie du Service du Professeur CADENAT, soit à l'hôpital Broussais à la consultation du Service du Professeur ABRAMI et nous donnerons les résultats thérapeutiques obtenus.

HISTORIQUE

Nous ferons dans ce chapitre: 1° l'historique des hormones sexuelles; 2° l'historique des aménorrhées hyperhormonales.

I. HORMONES SEXUELLES

Nous allons voir quelles ont été les principales étapes dans nos connaissances, successivement, des hormones gonadotropes, de la folliculine et de la lutéine, et comment, à la suite surtout des travaux d'ASCHHEIM et ZONDEK, nos conceptions de la physiologie sexuelle féminine se sont perfectionnées.

1° *Hormones gonadotropes* (56-67)

En 1926, ASCHHEIM et ZONDEK (3-5-77) apportent une contribution fondamentale à l'étude de l'endocrinologie sexuelle: en implantant à des souris et à des rates femelles impubères des fragments d'hypophyse d'animaux adultes, ils observent, chez ces animaux, le développement d'une puberté précoce et le développement de l'activité fonctionnelle de l'ovaire, à savoir:

la maturation folliculaire avec production d'hormones oestrogènes,

la ponte ovulaire,

la formation de Corps Jaune.

SMITH (65-66), en 1927, étudie l'atrophie des gonades

chez l'animal hypophysectomisé, mâle ou femelle, et montre que l'action de l'antéhypophyse sur les glandes sexuelles s'exerce par voie humorale par l'intermédiaire d' « hormones gonadotropes ».

Les conditions de mise en évidence de la présence de ces substances, dans un liquide ou un tissu, sont précisées par ASCHHEIM et ZONDEK qui emploient, pour cela, le test de la maturation ovarienne chez la souris impubère.

En 1927, ces deux auteurs montrent que l'organisme féminin est, au cours de la grossesse, inondé d'une substance possédant des propriétés gonadotropes et découvrent que l'urine en renferme des quantités très grandes. C'est là l'origine du diagnostic biologique de la grossesse.

Ensuite, chez les femmes ménopausées spontanément, ou castrées, ils observent une augmentation considérable de la sécrétion des hormones gonadotropes.

Enfin, ils décèlent, chez la femme, en dehors de la gestation et au cours de l'activité sexuelle, en quantité d'ailleurs minime, dans le sang et surtout dans les urines, la présence de ces hormones. Ils montrent qu'il existe deux substances différentes, libérées successivement au cours du cycle: une hormone de stimulation folliculaire et une hormone de lutéinisation.

2° *Folliculine* (60)

En 1912, ISCOVESCO (35) prépare un extrait ovarien lipoïdique suffisamment actif pour pallier à l'atrophie génitale consécutive à l'ablation des ovaires chez la lapine. On considère généralement à cette époque que la substance active contenue dans les extraits ovariens provient du Corps Jaune.

Mais en 1923, ALLEN et DOISY (1-2-29) mettent en évidence l'activité endocrinienne du follicule de DE GRAAF. Ils provoquent, par l'injection de liquide folliculaire de truie, l'œstrus vaginal chez la souris castrée. Ils démontrent ainsi que l'ovaire sécrète une hormone déterminant une

vague de croissance au niveau du tractus utéro-vaginal et que cette « hormone œstrogène » prend naissance dans le follicule de DE GRAAF et non pas dans le Corps Jaune. Cette hormone est appelée « folliculine ».

ALLEN et DOISY proposent comme test permettant de déceler la présence des substances œstrogènes, la kératinisation de la muqueuse vaginale de la rate castrée.

En 1927, ASCHHEIM et ZONDEK (71-77) montrent que l'urine de femme enceinte contient de grandes quantités de corps œstrogènes. C'est en partant de cette source que DOISY, VELER et THAYER puis BUTENANDT (16-17) obtiennent, en 1929, la première substance œstrogène cristallisée.

En 1930, ZONDEK (71) décèle dans l'urine de jument gravide ces corps œstrogènes en plus grande abondance encore que dans celle de la femme enceinte.

Enfin les travaux de nombreux auteurs aboutissent en 1932 à la connaissance exacte de la structure chimique des hormones œstrogènes.

3° *Hormone du Corps Jaune* (64)

Nous pouvons distinguer dans l'histoire de l'hormone du Corps Jaune trois périodes :

a) Une première période, où le Corps Jaune est considéré comme la seule partie physiologiquement active de l'ovaire.

Tout d'abord on croit généralement que le Corps Jaune représente seulement la cicatrice hypertrophique du follicule de DE GRAAF rompu au moment de l'ovulation. Mais en 1898, PRENANT (52) soutient la nature endocrinienne de cette formation et émet l'hypothèse que cette glande à sécrétion interne doit jouer un rôle de premier plan dans la grossesse. En 1903, FRAENKEL (30) démontre que, chez la lapine, la présence de Corps Jaune est nécessaire

pour le maintien de la grossesse, que son ablation entraîne l'avortement.

Trois ans plus tard LÆB (38) montre que l'apparition du déciduome provoqué par un traumatisme de la muqueuse utérine est sous la dépendance de l'activité du Corps Jaune.

En 1909 et 1910, ANCEL et BOUIN (13-14-15) démontrent, chez la lapine, que ce dernier est responsable de la prolifération progestative de la muqueuse utérine.

R. SCHRODER (57-58), étudiant le cycle menstruel de la femme, montre que la phase de sécrétion de l'endomètre est contemporaine de l'évolution du Corps Jaune.

A la suite de ces divers travaux on a tendance à penser que le Corps Jaune représente le seul élément sécrétoire de l'ovaire et joue un rôle exclusif dans la genèse des phénomènes hormonaux du cycle génital.

b) Une deuxième période, où la découverte de la folliculine fait passer au second plan l'activité du Corps Jaune au profit du follicule.

En 1923, ALLEN et DOISY (1-2-29) démontrent l'existence et l'activité de la folliculine. Dès lors, par un revirement complet d'opinion, on est porté à croire que l'hormone folliculaire occupe le premier plan dans la physiologie du cycle génital. Si l'on accorde encore au Corps Jaune un rôle physiologique, on pense que c'est dans la mesure où il secrète de la folliculine; il semble évident que cette dernière représente l'hormone ovarienne unique.

Cependant, dès 1924, COURRIER (23-24-25-26-27-28) démontre la dualité des hormones ovariennes et prouve que la succession de la phase folliculaire, liée à la maturation, et de la phase lutéinique, en rapport avec le développement du Corps Jaune, est obligatoire, que les extraits folliculaires sont incapables à eux seuls de provoquer le développement prégravidique de la muqueuse utérine et, qu'inversement, les extraits lutéiniques sont inefficaces, si leur action n'est pas précédée de celle des extraits folliculaires.

En 1929, ALLEN et CORNER (18-19-20) en préparant des extraits de Corps Jaune privés de substances œstrogènes, confirment la justesse de l'opinion défendue par COURRIER.

c) Une troisième période enfin, qui est celle de l'utilisation thérapeutique de la progestérone cristallisée.

En 1934, BUTENANDT (16-17) établit la formule chimique de la progestérone; il en réalise ensuite la synthèse à partir du stigmasterol. La préparation industrielle de cette hormone en permet alors l'utilisation facile en thérapeutique.

Le Corps Jaune n'est d'abord utilisé que pour le traitement de la stérilité ou des avortements répétés et pour le traitement des hémorragies fonctionnelles. Son emploi ne semble pas indiqué dans les aménorrhées qui sont traitées uniquement par la folliculine.

Nous savons, au contraire, maintenant, que l'utilisation de la lutéine dans les aménorrhées est tout à fait logique et que dans certains cas même, comme l'ont montré Claude BÉCLÈRE et H. SIMONNET (10-12), cette hormone doit être utilisée exclusivement.

II. AMÉNORRHÉES HYPERHORMONALES

Autrefois on rapportait toujours à une « insuffisance ovarienne » tous les cas où il existait des règles insuffisantes : hypoménorrhée, oligoménorrhée, ou absentes : aménorrhée. On pensait que dans de tels cas l'insuffisance des règles était la traduction clinique d'un fonctionnement ovarien également insuffisant. Inversement on attribuait à un fonctionnement ovarien exagéré tous les cas où les règles sont trop abondantes : ménorragies, ou trop rapprochées : polyménorrhée.

Le premier, ZONDEK (73-76), ayant mis au point une méthode d'extraction et de dosage de la folliculine dans

le sang et les urines et ayant exploré la teneur en hormone du sang et des urines de la femme au cours des différents troubles menstruels, constate avec surprise la présence, en quantité anormalement élevée, de folliculine dans les urines de certaines femmes aménorrhéiques. Il attire l'attention, dès 1927, sur cette forme spéciale d'aménorrhée qu'il appelle « aménorrhée polyhormonale » et dont il fait le diagnostic grâce aux dosages hormonaux et l'examen histologique de la muqueuse utérine.

« Les dosages hormonaux dans le sang et les urines, dit-il (76), m'ont montré que, lors des troubles fonctionnels gynécologiques, il y a d'importantes variations du taux des hormones, qu'il peut y avoir surproduction d'hormones. Ainsi j'ai acquis la conviction que ces variations hormonales sont, non pas la conséquence, mais la cause des troubles fonctionnels ».

« Les examens d'urine ont mis en évidence que chez certaines femmes aménorrhéiques ce n'est pas, comme on pourrait s'y attendre, une diminution du taux des hormones, mais au contraire un accroissement de la folliculine, qui doit être noté. Ainsi donc certaines femmes, malgré l'aménorrhée qu'elles présentent, secrètent l'hormone folliculaire en quantité anormalement élevée. Ceci nous conduit à la conception des aménorrhées polyhormonales » (76).

ZONDEK (72-76) divise ces aménorrhées polyhormonales, selon que la surproduction d'hormones porte sur les hormones gonadotropes, sur la progestérone ou sur la folliculine, en aménorrhées prolanogènes, progestinogènes et folliculinogènes, ces dernières étant seules bien connues. Pour lui un taux de 200 à 400 Unités-Souris de folliculine par litre d'urine, au cours d'une aménorrhée, indique l'existence d'un trouble polyhormonal. Remarquons qu'il s'agit là d'un taux considéré actuellement par Claude BÉCLÈRE et H. SIMONNET, comme normal.

Le premier cas d'aménorrhée hyperhormonale rapporté par ZONDEK (73-76) est le suivant :

« Mme Z..., 29 ans, bien réglée jusqu'au 13 novembre 1927, est aménorrhéique depuis 3 mois. L'examen montre une muqueuse vaginale presque livide, un utérus antéfléchi, un corps utérin gros et mou. A droite de l'utérus existe une tumeur ovarienne kystique de la taille d'une mandarine; les seins sont turgescents avec tubercules de Montgomery saillants, sans colostrum. Le diagnostic différentiel se pose avec une grossesse extra-utérine; mais on peut affirmer avec certitude l'aménorrhée polyhormonale, car les réactions de la grossesse sont négatives. Par contre on met en évidence dans l'urine, de la folliculine : 1 unité pour 4 cc.

« Le 17 février 1928 apparaît une hémorragie spontanée en même temps que s'accroît la tumeur kystique latéro-utérine. La malade est opérée 3 heures après le début de son hémorragie. L'utérus est gros, livide, présentant l'aspect d'une grossesse au début. Aucune particularité sur l'ovaire gauche: pas de follicule, pas de Corps Jaune. L'ovaire droit ne montre pas de Corps Jaune; il est porteur d'un kyste du volume d'un œuf de poule dont on extrait par ponction 60 cc. de liquide clair. La tumeur est réséquée. En même temps on prélève 100 cc. de sang à la veine cubitale. Les résultats humoraux donnent les résultats suivants :

« Dans les urines prélevées du 15 au 17 février, dans les deux jours qui précèdent l'opération, on trouve 250 U. S. de folliculine par litre.

« L'analyse des urines et du sang le jour de l'opération montre qu'il existe 5 fois plus de folliculine dans les urines que dans le sang.

« Le liquide de ponction du kyste contient 3 U. S. de folliculine par cc. — c'est-à-dire le même taux que dans un follicule en imminence de rupture.

« L'étude de la muqueuse utérine, prélevée par curetage après l'intervention, montre une muqueuse en état d'hyperplasie accentuée, ne présentant pas de processus sécrétoire net, donc non encore arrivée complètement à la phase prégravidique.

« Huit jours après l'intervention les urines ne contiennent plus de folliculine. Quatre mois plus tard l'examen montre un cycle ovarien normal, pas de folliculine dans les urines. »

ZONDEK résume ainsi ce cas d'aménorrhée hyperhormonale :

« Nous trouvons une élimination très accrue de folliculine dans les urines. L'examen des ovaires a montré l'existence, du côté droit, d'une tumeur kystique contenant 60 cc. de liquide folliculaire — alors qu'un follicule normal n'en contient que 3 cc. La teneur de l'ovaire en folliculine est donc 20 fois plus grande que normalement... L'aspect de l'utérus est celui d'une grossesse au début; mais la réaction de la grossesse est négative. Les caractères de la muqueuse sont ceux d'une phase prégravidique qui n'a pas atteint son plein développement. »

H. SIEBKE (59) en 1929 observe un cas analogue d'aménorrhée.

ZONDEK (76) insiste sur le fait que la surproduction de folliculine peut provoquer certaines manifestations de la gravidité; il rapporte à ce propos trois observations empruntées à HALBAN, G.-A. WAGNER et PISCHCEK; à l'intervention on trouve dans les trois cas un kyste lutéinique et à l'examen histologique de la muqueuse utérine un aspect très variable: hyperplasie, début de sécrétion ou véritable stade prégravidique.

OCHSNER, RIES (53), WAGNER (70) signalent également des cas dans lesquels l'existence d'un kyste du Corps Jaune s'accompagnant d'une aménorrhée a pu faire croire à l'existence d'une grossesse extra-utérine.

COTTE, de son côté (21-22), recueille 3 observations de ce genre: chaque fois la suppression du Corps Jaune kystique permet le retour normal de la menstruation.

Ailleurs ZONDEK (75) rapporte un autre cas typique d'aménorrhée polyhormonale avec sécrétion folliculaire exagérée, due à une dégénérescence kystique ovarienne. Il

s'agit d'une jeune fille de 20 ans, atteinte d'aménorrhée primaire, dont les organes génitaux et l'utérus sont bien développés et chez laquelle on dose 400 U. S. de folliculine par litre d'urine. La laparotomie montre un ovaire droit petit, ne présentant ni follicule, ni Corps Jaune et un ovaire gauche porteur d'un follicule kystique contenant 120. U. S. de folliculine. Le curettage utérin décèle l'existence d'une muqueuse épaisse, du type glandulo-kystique.

D'autres observations sont, par la suite, publiées par ZONDEK (74) qui en particulier décrit en 1934 un cas d'aménorrhée avec persistance des follicules et hypersécrétion marquée de folliculine coïncidant avec une muqueuse fortement glandulo-kystique et montre qu'on peut trouver dans l'aménorrhée les mêmes altérations anatomiques que dans l'hémorragie polyhormonale.

Mais à une époque où des auteurs comme NEUSTAEDTER (46), KAUFMANN (36-37), LÆSER (39) et d'autres font reparaître les règles chez les femmes ménopausées ou ovariectomisées avec des doses considérables de folliculine, seule ou associée à la lutéine et où il est classique de traiter toutes les aménorrhées par la folliculine à hautes doses — 15 à 20 mg par mois —, les travaux de ZONDEK passent au second plan et semblent même oubliés.

Les auteurs américains R.-T. FRANK, M.-A. GOLDBERGER, V.-J. SALMON, G. FELSHIN (31) rapportent bien en 1937 trois cas d'aménorrhée dont une aménorrhée primaire et deux aménorrhées secondaires, celles-ci respectivement de cinq et neuf mois de durée, où existent un excès de corps œstrogènes dans le sang — de 2075 à 2328 U. S. — mais ils se bornent à constater que ces cas sont, d'après eux, beaucoup plus rares que ne le notait ZONDEK lui-même.

En 1938, COTTE et MILEFF (41) (Thèse de MILEFF), étudiant l'aspect de la muqueuse vaginale, décrivent six observations d'aménorrhée hyperhormonale caractérisées par un aspect hyperplasique de la muqueuse vaginale avec

teneur en glycogène accrue et pH vaginal très acide, coexistant, dans certains cas, avec des ovaires polykystiques. Mais ils concluent que les biopsies vaginales ne donnent pas toujours des résultats certains sur l'origine des aménorrhées, qu'il n'est pas rare de constater une discordance entre les renseignements donnés par l'examen clinique et ceux que l'on peut retirer de l'étude histologique de la muqueuse vaginale, que dans ces conditions il leur paraît indispensable, pour fixer l'origine d'une aménorrhée, de pratiquer l'examen histologique de l'endomètre. « Lorsque l'hyperplasie de la muqueuse vaginale va de pair avec des signes indiscutables d'imprégnation folliculinique révélés par la muqueuse utérine, il nous paraît logique de ranger l'aménorrhée dans la catégorie des aménorrhée hyperhormonales ». Ils ne se servent pas des dosages hormonaux pour faire leur diagnostic.

C'est le mérite de Claude BÉCLÈRE et H. SIMONNET (7-8-9-11-12-61-62) d'avoir étudié en détail et nettement individualisé du triple point de vue des dosages hormonaux, des signes cliniques et de la thérapeutique, les aménorrhées hyperhormonales en général et celles des jeunes filles en particulier, apportant ainsi une part considérable dans les progrès de l'hormonothérapie gynécologique.

Tout d'abord ils entreprennent, à partir de 1938, le triple dosage hormonal dans les urines des jeunes femmes et des jeunes filles aménorrhéiques.

Comparant ensuite les résultats des dosages et les signes cliniques de développement de l'appareil génital et des caractères sexuels secondaires, ils montrent que les deux grands types hormonaux d'aménorrhée :

1° Aménorrhées hypohormonales,

2° Aménorrhées hyperhormonales,

s'accompagnent de deux grands types cliniques tout à fait différents, ainsi que nous le verrons dans un chapitre ultérieur.

Dès le début de 1941 ils publient les résultats remar-

quables du traitement des aménorrhées hyperhormonales par l'hormone du Corps Jaune seule.

Dernièrement enfin ils montrent comment, par les seuls signes cliniques, il est possible de faire le diagnostic d'aménorrhée hyperhormonale et de le confirmer par les heureux résultats du traitement par l'hormone lutéinique.

EXPLORATION DES FONCTIONNEMENTS HORMONAUX

Pour explorer la fonction sécrétoire des glandes génitales, trois méthodes nous sont proposées :

1° D'une part, nous pouvons apprécier directement la teneur en hormones des humeurs, c'est-à-dire faire, comme l'a préconisé le premier ZONDEK, un titrage hormonal dans le sang et les urines.

2° D'autre part, étudier la morphologie de la muqueuse utérine et apprécier ainsi indirectement l'activité sécrétoire folliculinique et lutéinique de l'ovaire : méthode dite de la biopsie fonctionnelle de la muqueuse utérine, décrite par NOVAK.

3° Enfin, nous pouvons étudier l'action des hormones sur les organes récepteurs : seins, poils, vulve, utérus, comme l'ont recommandé tout récemment Claude BÉCLÈRE et H. SIMONNET.

I. DOSAGES HORMONAUX

La présence d'hormones gonadotropes et de folliculine dans les urines a tout d'abord été signalée par ASCHHEIM et ZONDEK. Ayant mis au point une méthode d'extraction et de dosage de ces hormones, ils purent en déterminer le taux normal dans le sang et les urines, étudier leurs variations au cours du cycle et en explorer la teneur dans le sang et les urines de la femme, en dehors de la gestation et au cours des différents troubles fonctionnels gynécologiques.

De nombreux auteurs à leur suite firent les mêmes dosages et obtinrent des résultats plus ou moins différents suivant les techniques employées.

Indication des dosages.

Les dosages hormonaux sont particulièrement indiqués, du triple point de vue étiologique, physiologique et thérapeutique, dans les aménorrhées chez les jeunes filles vierges et chez les jeunes femmes ne présentant pas d'infection génitale chronique surajoutée, lorsque les troubles des règles sont apparus dès la puberté ou rapidement après l'instauration des règles. Dans ces deux cas, en effet, les troubles de la menstruation sont primitifs, le plus souvent d'origine congénitale et dus à des lésions ou à des troubles complexes des différentes glandes endocrines, en particulier de l'hypophyse et de l'ovaire. Il convient donc chez elles de préciser le rôle respectif des gonado-stimulines, de la folliculine et de la lutéine et de savoir à quel type d'aménorrhée on a affaire.

Dosages dans le sang et les urines.

Dans l'état actuel de la technique, les dosages ne peuvent être réalisés que dans les urines, du moins pour les hormones gonadotropes et le prégnandiol. Les quantités d'hormones que nous dosons sont en effet relativement minimales. Il faut donc utiliser une quantité de liquide qui oscille entre un demi-litre et un litre et demi. Or, les quantités de sang utilisables sont restreintes, ne permettant le dosage que sur un seul animal. Dans ces conditions les résultats ne peuvent être chiffrés; tout au plus peut-on savoir si le taux des hormones est supérieur ou inférieur à la normale. Nous devons donc, en pratique, nous contenter du dosage dans les urines. C'est seulement dans les cas où il y a hyperfolliculinie que l'on pourrait véritablement doser la folliculine dans le sang.

A quel moment faut-il pratiquer les dosages?

Les éliminations urinaires des hormones étant variables au cours du cycle, les résultats des dosages ne peuvent être interprétés qu'en tenant compte du moment où ceux-ci sont effectués. Si l'aménorrhée est récente, nous pourrions nous baser sur la date des dernières règles et sur la durée du cycle antérieur pour déterminer la date approximative de l'ovulation et fixer ainsi l'époque optima de ces dosages. Si l'aménorrhée est ancienne, nous baserons sur l'étude de la courbe thermique. Nous savons, en effet, depuis les travaux de Mme HOVELACQUE (34), FRUHINSHOLZ (32-33), RUBENSTEIN (55), PALMER (49-50), PALMER et DEVILLERS (51), MOCQUOT et PALMER (42), que pendant les quatorze premiers jours du cycle la température rectale matinale est normalement au-dessous de 37°, qu'au moment de l'ovulation elle subit une ascension et qu'elle se maintient constamment au-dessus de 37° jusqu'à la veille des règles. En dehors de tout cycle menstruel ou thermique, il est nécessaire de pratiquer plusieurs dosages successifs à quinze jours ou même dix jours d'intervalle, afin de chercher à déceler un cycle urinaire.

Technique et résultats des dosages (60-61-62-63-64).

Nous allons exposer brièvement la technique employée par H. SIMONNET pour le dosage de chacune des trois hormones sexuelles, les résultats qu'elle fournit dans les cas normaux et leurs variations pathologiques.

A propos de ces dosages nous examinerons successivement les conditions de prélèvement des urines, le principe du dosage, l'unité, les approximations successives, l'erreur maxima, les chiffres normaux, les variations pathologiques, l'erreur relative.

1° HORMONES GONADOTROPES (63)

Elles sont dosées dans 500 cc. d'urines fraîches, prélevées au moment probable de l'ovulation, moment où l'élimination urinaire est maxima.

Le dosage se fait sur des souris femelles impubères pesant de 7 à 9 gr. Dans une première expérience, les extraits correspondant à 4 quantités différentes d'urine: 100 cc., 50 cc., 20 cc., 10 cc., sont injectés simultanément à 4 souris femelles impubères. A la centième heure les animaux sont sacrifiés et comparés à la femelle témoin.

L'Unité-Souris (U. S.) ainsi déterminée est la plus petite quantité d'hormone provoquant à la centième heure la formation du canal vaginal et le développement macroscopique de l'utérus.

Par des injections successives et différentes on cherche à obtenir deux réactions dont l'une soit positive et l'autre négative. Le chiffre d'hormones contenues dans l'urine à examiner est ainsi compris entre les deux chiffres correspondant à ces deux réactions.

Normalement, chez une jeune fille bien réglée, nous trouvons, au moment de l'ovulation, un chiffre inférieur ou égal à 10 U. S. Le chiffre normal des hormones gonadotropes étant bas, il est actuellement impossible d'évaluer par les dosages les insuffisances hypophysaires; par contre il est possible d'étudier les excès de sécrétion de ces hormones. Seules les variations de 200 à 400 % sont retenues comme significatives, les valeurs pathologiques s'étendant de 30 à 200 U. S. Les variations pathologiques sont de 2 à 10 fois plus grandes que l'erreur maxima possible: c'est dire la grande valeur de ce dosage.

2° FOLLICULINE (60-63)

La folliculine, ou plutôt les corps œstrogènes, sont dosés dans 500 cc. d'urine prélevée une semaine avant la menstruation, vers le 21^e jour du cycle, c'est-à-dire une semaine après le dosage des hormones gonadotropes. C'est en effet le moment que l'on considère généralement comme étant celui où l'excrétion de ces hormones atteint son maximum.

La réaction utilisée est le test d'ALLEN et DOISY provoqué chez des rates castrées. La réaction positive est carac-

térisée par l'apparition, dans le vagin de ces rates castrées, de cellules kératinisées, anuclées, sans leucocytes. Les rates sont périodiquement étalonnées avec des quantités pondérales bien déterminées de folliculine. Les résultats obtenus peuvent ainsi être comparés aux résultats déterminés par la folliculine et être exprimés en Unités Internationales (U.I.). Ils sont exprimés entre deux valeurs, l'une supérieure, l'autre inférieure aux deux réponses, positive et négative, données par des dilutions voisines.

Les erreurs de l'expérience ne dépassant pas 50 U. I., on ne tient compte que des variations supérieures à ce chiffre.

Le taux normal de la folliculine, une semaine avant les règles, oscille entre 200 et 500 U. I.

Les variations pathologiques peuvent être explorées aussi bien dans le sens des insuffisances (chiffres inférieurs à 150 U. I.) que dans le sens des hypersécrétions (chiffres supérieurs à 500 U. I., allant jusqu'à 4.000 U. I.)

Les variations pathologiques étant de 2 à 80 fois plus grandes que l'erreur maxima possible, on peut considérer que ce dosage a également une grande valeur.

Il est regrettable que les résultats ne soient pas toujours fournis en U. I.; certains auteurs, en effet, utilisent encore les U. S. ou les U. R. (Unités Rat).

Cependant on peut admettre entre ces différentes unités la correspondance suivante: 1 U. I. équivaut à 1 U. S. et 1 U. R. équivaut à 10 U. S.

3° PROGESTÉRONE (6, 40, 54, 63, 64)

Le dosage de la progestérone est basé sur le fait que cette hormone est éliminée dans les urines sous forme de prégnandiол, biologiquement inactif. Le dosage du prégnandiол, après extraction et purification, est pondéral. Le dosage se fait dans 1.500 cc. d'urine prélevée au milieu de la phase lutéinique, de préférence 5 jours avant la date pro-

bable des règles, vers le 23^e jour du cycle, c'est-à-dire deux jours après le dosage de la folliculine.

L'unité de mesure est le milligramme de prégnandiol.

L'erreur maxima de l'expérience peut être évaluée à un demi milligramme.

Le chiffre normal oscille autour de 1 à 2 mg. par litre. Les variations pathologiques peuvent être appréciées aussi bien dans le sens des insuffisances, qui sont très fréquentes, que dans le sens des hypersécrétions, celles-ci très rares. Elles s'étendent de 0 à 6 mg. Etant donné que l'erreur maxima est de un demi mg. on peut juger ici encore de la valeur de ce dosage.

Etude critique de la valeur des dosages hormonaux.

Les dosages étant pratiqués suivant les règles bien précises que nous venons d'étudier, nous pouvons leur attribuer une valeur certaine et répondre aux critiques, peu fondées, qui ne leur sont pas ménagées. Ces critiques sont notamment formulées actuellement en France par MORICARD, VARANGOT (67-68-69), NETTER (45).

Ces auteurs, qui attribuent une valeur de premier plan à l'exploration cyto-hormonale de la muqueuse utérine, n'attachent par contre aucune valeur à la pratique des dosages hormonaux.

Mais les nombreux dosages pratiqués par H. SIMONNET et Claude BÉCLÈRE (62-63) leur permettent d'avoir une opinion toute différente. Les critiques qui leur sont adressées portent sur quatre points principaux :

- 1° *l'extraction;*
- 2° *le dosage biologique;*
- 3° *l'interprétation des résultats;*
- 4° *le métabolisme intermédiaire des hormones.*

1° Les différents temps de *l'extraction* exposeraient à des erreurs considérables.

En ce qui concerne la séparation de la folliculine: l'hydrolyse, l'acidification des urines, le temps s'écoulant entre les premières manipulations chimiques et l'émission des urines, seraient capables de changer le taux des corps œstrogènes.

Quant à l'extraction proprement dite elle risquerait tantôt d'être incomplète, tantôt d'extraire d'autres corps que la folliculine et en particulier des corps antagonistes.

Mais si l'on emploie une technique correcte, toujours semblable à elle-même, on n'a que des variations très faibles.

« Ces manipulations, déclarent H. SIMONNET et Claude BÉCLÈRE, ne présentent aucune difficulté technique; cependant, pour que l'on soit en droit d'en attendre des résultats comparables, elles doivent être conduites dans des conditions rigoureusement identiques: volumes respectifs des réactifs et des substances à traiter, degré de température, temps d'action, épuisement méthodique à l'aide d'un appareil à épuisement continu, etc... L'expérience nous a montré que dans ces conditions et à partir de produits identiques, on obtient des extraits dont le titrage biologique montre l'identité dans la mesure de la précision de celui-ci ».

Evidemment seul un personnel spécialisé, muni d'une technique éprouvée, est capable de réaliser ces dosages dans des conditions optima et de donner des résultats de valeur certaine.

Les mêmes critiques ayant été portées contre la méthode d'extraction des hormones gonadotropes, nous pouvons y répondre par les mêmes arguments.

Pour ce qui est de la technique du dosage de l'hormone lutéinique, tous les auteurs sont d'accord pour la considérer comme bonne, malgré ses difficultés de réalisation. Elle consiste, en effet, en la pesée d'un corps cristallisé, le prégnerdiol, corps chimiquement isolé, ayant en particulier un point de fusion propre. D'après les auteurs améri-

cains elle possède une supériorité indiscutable sur tous les autres procédés de dosages et est considérée par eux comme très fidèle.

2° Dans le *dosage biologique*, de nombreuses causes d'erreurs interviendraient, dues à l'animal et à son individualité et au mode d'administration de l'extrait.

Mais en se plaçant dans des conditions constantes on évite toutes les causes d'erreurs relatives à l'âge, à l'alimentation, à la température, au mode d'injection de l'extrait...

D'autre part le dosage des hormones gonadotropes utilise 4 animaux à la fois; on obtient donc 4 réponses dont on exige, pour qu'elles aient de la valeur, qu'elles soient toutes dans le même sens: une seule réponse aberrante montre qu'il existe une erreur de sensibilité d'un animal; il faut recommencer.

De nombreuses vérifications ont d'ailleurs été faites avec le standard de gonadotrophines urinaires; elles ont montré qu'une unité de ces hormones donne, dans 90 0/0 des cas, chez les souris impubères, la réaction positive telle qu'elle a été définie plus haut.

En ce qui concerne le dosage biologique de la folliculine, il se pratique sur des rates castrées, étalonnées avec des quantités pondérales connues de folliculine cristallisée; l'erreur maxima est donc faible. D'ailleurs, là encore, les résultats doivent être concordants; s'il y a une réponse aberrante, c'est qu'il existe une erreur de sensibilité d'animal; il faut recommencer.

3° Aux critiques portant sur les difficultés d'*interprétation des résultats* dues aux variations de l'élimination urinaire des hormones au cours du cycle génital, H. SIMONNET et Claude BÉCLÈRE répondent:

« On peut reprocher à nos dosages de ne pas être plus fréquents et de risquer de ne donner que des valeurs sans signification, du fait de la variabilité du taux hormonal dans le sang ou de l'élimination urinaire. Cette critique

n'est pas propre à nos dosages. Tous les dosages biologiques ou chimiques utilisés en clinique en sont justiciables; c'est en raison de cet état de fait que nous avons toujours effectué les prélèvements à un moment constant afin de nous placer, à ce point de vue, dans des conditions aussi comparables que possible. »

Ces auteurs recommandent d'ailleurs pour la folliculine de faire deux dosages : l'un au moment de l'ovulation, l'autre une semaine avant les règles, correspondant chacun à un maximum possible de la courbe d'élimination urinaire de la folliculine au cours du cycle.

Enfin les chiffres anormalement élevés, supérieurs à la moyenne, ont toujours une valeur absolue, quel que soit le moment du dosage. Quant aux chiffres bas, ils n'ont leur pleine signification que si les urines ont été prélevées au moment voulu.

4° En ce qui concerne les critiques portant sur des causes d'erreurs, hypothétiques, qui seraient dues au *métabolisme intermédiaire des hormones*, elles ne reposent sur rien de précis. Les multiples dosages pratiqués par H. SIMONNET et Claude BÉCLÈRE, dans des conditions toujours analogues, leur ont toujours donné des taux comparables. Ainsi, par exemple, à la ménopause, le taux de folliculine est toujours inférieur à 150 U. I. et le plus souvent inférieur à 50 ou 100 U. I.

D'autre part ils ont bien montré que les résultats de la clinique et des dosages hormonaux sont tout à fait concordants.

Rappelons enfin que les variations pathologiques sont considérables par rapport aux erreurs maxima d'expérience et que nous ne considérons comme pathologiques, en ce qui concerne les hormones gonadotropes, que des chiffres 3, 4, 10 fois supérieurs aux chiffres normaux; tandis que, pour la folliculine les variations s'étendant des chiffres bas (< 150), aux chiffres élevés (de 500 à 1.000) sont dans le rapport de 1 à 5 et 10.

En conclusion nous dirons avec SAINTON, SIMONNET et BROUHA (56), que « malgré leurs imperfections, les dosages hormonaux constituent un test de grande valeur dans l'appréciation des troubles fonctionnels gynécologiques et qu'ils doivent entrer de plus en plus dans la pratique courante pour éviter des erreurs de thérapeutique dont la plus fréquente consiste à donner des préparations de folliculine à des malades en état d'hyperfolliculinie ».

Il faut d'ailleurs poser en principe, comme le dit SIMONNET (60), « que les renseignements fournis par cette méthode de laboratoire ne constituent qu'un élément d'information parmi d'autres, en particulier parmi les données de la clinique ».

II. ETUDE DE LA MUQUEUSE UTÉRINE

La biopsie fonctionnelle de la muqueuse utérine, méthode d'exploration du fonctionnement hormonal sexuel décrite par NOVAK (47-48) et préconisée en France par MORICARD (43-44), est basée sur le fait que l'endomètre, récepteur le plus sensible à l'action des hormones sexuelles femelles, représente en quelque sorte le miroir de l'activité ovarienne.

Mais si le prélèvement est facile à pratiquer chez la femme, il présente des difficultés de réalisation chez les jeunes filles vierges.

D'autre part des critiques peuvent être formulées quant à la valeur de cette biopsie cyto-hormonale. VARANGOT (67) lui-même en reconnaît ainsi les inconvénients : « Elle ne permet pas d'obtenir des indications quantitatives chiffrées en unités biologiques. Ses approximations sont grossières. Elle peut répondre seulement : état normal, surcharge ou carence. Elle ne donne aucun renseignement direct sur le fonctionnement de l'hypophyse. Les troubles qu'elle peut déceler doivent être importants et prolongés. Les variations temporaires et brutales de la sécrétion des hormones sexuelles affectent peu la morphologie des orga-

nes récepteurs. Ces derniers sont des réactifs dont la période de latence est longue ».

Rappelons enfin les avantages des dosages hormonaux sur l'étude de la muqueuse utérine :

- 1° Ils donnent les chiffres d'hormones gonadropes ;
- 2° Ils permettent de dépister des hyperfolliculinismes modérés dont les chiffres vont de 500 à 1.000 U. I. et qui ne se traduisent pas, au niveau de la muqueuse utérine, par une hyperplasie assez importante pour être décelée par l'examen histologique de l'endomètre.
- 3° Ils permettent enfin de déceler les hyperfolliculinies temporaires.

III. ETUDE DE L'ACTION HORMONALE SUR LES ORGANES RÉCEPTEURS GÉNITO-SEXUELS

Claude BÉCLÈRE et H. SIMONNET (7-12) ont montré toute l'importance de l'examen clinique au cours des syndromes fonctionnels gynécologiques et plus particulièrement au cours des aménorrhées. Nous verrons, en étudiant les signes cliniques des aménorrhées hyperhormonales, combien les renseignements fournis par l'examen des organes génitaux et des caractères sexuels secondaires ont de valeur diagnostique, tant dans les syndromes hyperhormonaux que dans les syndromes hypohormonaux, et comment ils constituent une confirmation des résultats des dosages hormonaux.

IV. RÉSULTATS DES DOSAGES DANS LES AMÉNORRHÉES VIRGINALES

Si nous groupons les résultats des dosages hormonaux dans les aménorrhées des jeunes filles, nous arrivons à trois groupes d'observations :

- 1° Tantôt il existe des *chiffres bas* pour les 3 dosages :

H. G. < 10 U. S. F. < 150 U. I. P. = 0 ou traces, correspondant à des signes cliniques d'insuffisance hormonale.

2° Tantôt il existe des *chiffres moyens*, sensiblement normaux :

H. G. < ou = 10 U. S. F. : de 200 à 500 U. I.

P : de 1 à 2 mg.

correspondant à des signes cliniques de fonctionnement hormonal normal.

3° Tantôt enfin des *chiffres élevés* d'H. G. ou de F. ou des deux hormones simultanément :

H. G. > 20 U. S. (20 à 200)

ou F. > 500 U. I. (500 à 1.000)

correspondant à des signes cliniques d'hyperfonctionnement hormonal. Quant aux chiffres du prégnandiol ils sont, dans ce cas, très rarement élevés ; par contre les chiffres bas sont la règle.

Les résultats des dosages nous montrent donc qu'il existe essentiellement deux types, absolument différents, d'aménorrhée chez les jeunes filles :

un type avec *insuffisance hormonale globale*,

un type avec *dosages hormonaux élevés*.

V. RÉSULTATS DES DOSAGES DANS LES AMÉNORRHÉES HYPERHORMONALES DES JEUNES FILLES

Les dosages hormonaux ont été faits chez 13 des malades observées. Quels en sont les résultats, respectivement pour les hormones gonadotropes, pour la folliculine et pour le prégnandiol ?

1° Les hormones gonadotropes.

Elles ne sont élevées que 5 fois sur 12 dosages. Les

chiffres obtenus dans ces 5 observations sont les suivants:

20 U. S. dans 3 observations.

100 U. S. dans 1 observation.

200 U. S. dans 1 observation.

Encore parmi ces 5 observations faut-il mettre à part la dernière, qui présente 200 U. S. d'H. G. par litre, parce qu'il s'agit surtout de polyménorrhée (Mlle R..., 15 ans 1/2).

Dans les huit autres observations nous trouvons des chiffres normaux, inférieurs à 10 U. S.

2° *La folliculine.*

Ses chiffres sont par contre élevés dans 11 observations sur 13; ils sont normaux dans 1 cas, bas dans 1 cas. Il est à remarquer que ces deux cas sont ceux qui présentent des chiffres anormalement élevés d'H. G.

Les chiffres élevés de F. sont ainsi répartis:

600 U. I. dans 5 observations.

800 U. I. dans 4 observations.

900 U. I. dans 1 observation.

1000 U. I. dans 1 observation.

Dans 3 observations nous notons l'association de chiffres élevés d'H. G. et de F.

Dans 2 observations nous notons une augmentation isolée du taux des H. G., coexistant même avec des chiffres de F. normaux ou inférieurs à la normale. Ces observations sont celles où les chiffres d'H. G. atteignent des valeurs particulièrement élevées: 100 U. S. et 200 U. S. Il est à remarquer que dans nos observations d'aménorrhée hyperhormonale, le taux de F. dans les urines est toujours modérément élevé, qu'il ne dépasse jamais 1.000 U. I., tandis qu'au contraire, dans les métrorragies des jeunes filles, ce taux est parfois beaucoup plus élevés, à 2.000 et 4.000 U. I.

3° *Le prégnandiol.*

Il a été dosé chez 5 malades. Les résultats se sont montrés normaux (2 observations) ou inférieurs à la normale (2 observations). Une seule fois, chez une jeune fille (Mlle J..., 18 ans) dont l'aménorrhée était d'origine neuro-végétative, le taux de P. atteignit 6 mg. par litre à deux dosages séparés.

L'étude des dosages hormonaux dans les aménorrhées des jeunes filles nous conduit à faire des remarques intéressantes du point de vue physiologique: l'aménorrhée avec chiffres hormonaux élevés est très proche du point de vue hormonal, comme elle l'est aussi, par certains côtés, du point de vue clinique, des observations de polyménorrhées et de méno-métrorragies des jeunes filles, où l'on observe presque toujours des chiffres élevés d'hormones et qui, d'autre part, présentent, dans certains cas, des phases d'aménorrhée; le fait a été fréquemment signalé dans les syndromes dits d'hyperfolliculinisme. Ces phases alternées d'aménorrhée et d'hémorragies sont donc ici sous la dépendance d'un même trouble physiologique. Ne nous étonnons donc pas quand nous observons, chez les jeunes filles, des phases d'aménorrhée seules, sans hémorragies, avec chiffres hormonaux élevés.

Ainsi ce sont les mêmes lésions congénitales complexes des diverses glandes endocrines qui produisent ces excrétions hormonales élevées et déterminent tantôt simplement des phases d'aménorrhée, tantôt des phases d'aménorrhée alternant avec des phases d'hémorragies.

Certaines observations de troubles préménopausiques des règles, où coexistent également une alternance de phases d'aménorrhées et d'hémorragies et une élévation des chiffres des dosages des hormones gonadotropes et de la folliculine, aboutissent aux mêmes constatations.

Comme le fait remarquer ZONDEK (77): « l'utérus réagit de deux façons: par l'aménorrhée, par l'hémorragie. On pourrait être, au premier abord, tenté de voir entre ces

deux modes d'expression une opposition formelle; il n'en est rien: l'aménorrhée et l'hémorragie peuvent être déclenchées par le même trouble fonctionnel. Nous pouvons voir l'aménorrhée se transformer en hémorragie ».

EXAMEN CLINIQUE

En présence d'une aménorrhée et quel qu'en soit le type, il est absolument nécessaire de pratiquer un interrogatoire très minutieux et de faire un examen général aussi complet que possible. Celui-ci, dans certains cas, permet à lui seul de faire le diagnostic d'aménorrhée hyperhormonale.

L'interrogatoire nous fait connaître les antécédents personnels et familiaux de la malade et la date de l'établissement de la puberté.

Par *l'examen clinique* nous apprécions successivement la taille et le poids de la jeune fille, puis l'âge et le degré de développement des seins et du système pileux, enfin le développement de la vulve et de l'utérus.

Nous allons étudier les caractères particuliers de ces divers éléments dans les aménorrhées hyperhormonales dans l'ordre suivant : taille et poids, puberté, seins, poils, vulve, utérus.

1° DÉVELOPPEMENT GÉNÉRAL.

Nos jeunes filles, dont l'âge varie de 15 ans 1/2 à 22 ans — sauf pour l'une d'entre elles, âgée de 27 ans — sont *en général normalement développées, bien proportionnées*. On peut, en effet, noter un rapport normal entre le poids et la taille dans la majorité des cas. Sur 16 observations nous trouvons :

12 jeunes filles ayant un rapport normal entre le poids et la taille.

3 jeunes filles trop grosses.

1 jeune fille trop grande.

Ce qui fait 75 0/0 de proportions normales, avec majorité de jeunes filles grandes et fortes, bien faites.

2° PUBERTÉ.

La puberté est caractérisée par l'apparition des règles. On considère généralement que l'âge habituel de la puberté chez la fillette à Paris est de 13 à 14 ans.

Or, nous voyons que dans un grand nombre de nos observations (9 cas sur 21) elle s'établit de façon précoce (2 fois de 11 ans à 11 ans 1/2; 5 fois à 12 ans; 2 fois à 12 ans 1/2); que très souvent également elle s'établit à un âge normal (9 cas); tandis qu'elle n'est tardive que rarement (3 cas seulement, tous trois à 15 ans).

La puberté est donc précoce ou normale dans 85 0/0 des cas d'aménorrhée hyperhormonale. Nous remarquons d'ailleurs que dans deux observations de puberté tardive les seins se sont développés, une fois de façon précoce (11 ans) et très intense, et une fois à un âge normal (13 ans).

3° SEINS.

Normalement les premiers signes de développement mammaire précèdent de quelques mois l'apparition des premières règles.

Nous aurons en vue dans l'étude des seins d'une part la date du début de leur développement, d'autre part le degré de leur développement.

Comme il ressort de nos observations, *le développement des seins* chez les jeunes filles atteintes d'aménorrhée hyperhormonale *est, dans la grande majorité des cas, précoce ou exagéré.*

Sur les 15 observations où est noté l'âge de développement des seins, nous trouvons qu'il est:

précoce — de 10 à 12 ans — dans 12 observations,
normal — de 13 à 14 ans — dans 3 observations.
tardif — après 14 ans — dans aucune observation.

D'autre part, sur 21 observations, les seins ont un développement :

exagéré dans 13 observations,
normal dans 7 observations,
insuffisant dans 1 observation.

Il résulte de ce relevé que *les seins ont un développement précoce ou exagéré dans 71 0/0 des cas; que ce développement est normal ou précoce ou exagéré dans 95 0/0 des cas.*

4° SYSTÈME PILEUX.

L'apparition de la collerette des premiers poils pubiens est habituellement contemporaine des premiers signes de développement des seins, encadrant d'abord la partie supérieure de la vulve, puis s'allongeant, s'étendant en surface et n'arrivant que vers 17 ans à recouvrir une région triangulaire à base supérieure horizontale qui représente la disposition définitive. Les poils axillaires apparaissent souvent, comme chez le garçon, quelques mois après les poils pubiens. Normalement, sur le reste du corps, les poils font défaut ou sont très peu fournis. L'examen du système pileux montre qu'il est dans nos 21 observations d'aménorrhées hyperhormonales :

exagéré : 13 fois,
normal : 8 fois,
sans jamais être une seule fois insuffisant.

Dans un certain nombre de cas on a pu noter aussi un développement précoce des poils pubiens.

Ainsi nous voyons que *le développement des poils est exagéré dans 61 0/0 des cas, qu'il est normal ou précoce ou exagéré dans 100 0/0 des cas.*

5° VULVE.

Les organes génitaux externes subissent eux aussi une transformation considérable au moment de la puberté; c'est d'abord l'épaississement et l'allongement des grandes lèvres qui arrivent bientôt à recouvrir le clitoris; puis l'épaississement des petites lèvres, conjointement à la multiplication et à l'épaississement des replis du vagin; enfin la pigmentation des organes génitaux externes.

Dans nos observations d'aménorrhée hyperhormonale, nous trouvons:

développement exagéré de la vulve: 7 fois sur 17,

développement normal: 8 fois,

développement insuffisant: 2 fois,

soit:

développement exagéré: 41 0/0,

développement normal ou exagéré: 88 0/0.

6° UTÉRUS.

L'utérus se comporte très différemment des autres signes cliniques. En effet, il se montre chez nos malades:

gros: 2 fois sur 20 observations,

normal: 3 fois,

petit: 15 fois,

ce qui donne comme pourcentage:

Utérus normal ou gros: 25 0/0.

Utérus petit: 75 0/0.

Contrairement aux observations de ZONDEK, qui notait un utérus toujours gros, d'aspect gravidique, nous remarquons que, dans le plus grand nombre de nos cas d'aménorrhée hyperhormonale, l'utérus est petit. Comment expliquer ce phénomène en apparence paradoxal parmi les autres signes cliniques caractéristiques par leur développement exagéré? Ne devons-nous pas, dans ces cas, tenir compte, en dehors de la présence d'un excès d'hormones dans l'organisme, de l'état de réceptivité des organes sur

lesquels ces hormones doivent agir? Si, comme c'est fréquent dans les troubles des règles des jeunes filles, il existe un trouble congénital frappant avec élection un récepteur — en l'occurrence l'utérus — celui-ci ne peut plus réagir à l'action stimulante hormonale, quelle que soit son intensité; d'où, dans le cas présent, la constatation d'un utérus petit. C'est, croyons-nous, la même explication qu'il faut donner des signes parfois contradictoires que nous rencontrons, tant au niveau des seins, des poils ou de la vulve, qu'au niveau de l'utérus, dans nos observations d'aménorrhée hyperhormonale.

L'interrogatoire, outre l'élément fondamental qu'il fournit en fixant l'âge la puberté, peut encore donner des renseignements intéressants quant aux antécédents personnels ou héréditaires des malades.

1° *Antécédents personnels.*

Nous nous efforcerons de savoir si notre malade est née ou non à terme, quel était son poids de naissance, le poids de son placenta, à quel âge elle a eu sa première dent, à quel âge elle a marché et parlé; si elle a présenté, on présente encore actuellement, un retard intellectuel; quelles ont été ses maladies d'enfance. Ces multiples questions ne sont pas inutiles: elles nous font savoir s'il y a lieu de craindre une hérédo-syphilis ou s'il existe ou non des troubles congénitaux dont pourraient fort bien relever les perturbations actuelles de la menstruation.

Il est à remarquer d'ailleurs que chez les jeunes filles atteintes d'aménorrhée hyperhormonale on ne trouve le plus souvent, dans leurs antécédents, rien d'anormal.

Cependant, en ce qui concerne plus particulièrement les antécédents menstruels, nous voyons qu'il s'agit, non pas d'aménorrhées primaires, mais, dans tous les cas, d'aménorrhées secondaires, de phases d'aménorrhée, chez des malades ayant présenté une ou plusieurs menstruations et que leurs règles sont, dans la majorité des cas, d'emblée irré-

gulières, souvent abondantes et prolongées et très souvent *douloureuses*; ce dernier caractère est relevé dans un grand nombre de nos observations.

2° *Antécédents familiaux.*

Nous nous informerons aussi des antécédents pathologiques des parents, en particulier des phénomènes anormaux survenus au cours de la vie génitale de la mère (troubles des règles, fausses couches, etc..) et, s'il y a lieu, des antécédents pathologiques des collatéraux.

Comme nous l'avons dit, nous ne relevons que rarement, au cours de l'interrogatoire de nos malades, des antécédents dignes d'être retenus :

Une malade (Mlle R..., 22 ans) est née au terme de 8 mois $1/2$; elle n'a marché qu'à 22 mois. A l'âge de 7 ans elle a eu des convulsions; elle présente actuellement quelques troubles mentaux. On peut penser, chez elle, à la possibilité d'une syphilis héréditaire.

Une autre (Mlle J..., 18 ans) a eu, entre autres maladies infectieuses, les oreillons à l'âge de 11 ans. Sa mère a fait un accouchement prématuré: l'enfant, né à 7 mois, est mort de broncho-pneumonie.

Chez une autre malade (Mlle M..., 19 ans $1/2$) on note qu'elle est née à 8 mois; qu'elle a eu les oreillons à l'âge de 8 ans.

Une quatrième malade (Mlle O..., 17 ans $1/2$), née à terme, présente un pied bot congénital; elle n'a marché qu'à 2 ans.

Enfin Mlle M..., 19 ans, a marché à 17 mois et a eu les oreillons à l'âge de 6 ans.

Il est intéressant de comparer les résultats de l'examen clinique dans les deux groupes principaux d'observations: celui où ont été pratiqués les dosages, celui où le diagnostic n'a été fait que sur les signes cliniques seuls. On obtient ainsi le tableau suivant:

Comme l'indique ce tableau, les signes cliniques sont

TABEAU I

Résultats comparatifs de l'examen clinique
dans les observations avec dosages et dans les observations sans dosages.

Signes cliniques	Am. avec dosages	Am. sans dosages
Développement général (proportions normales entre le poids et la taille)	66 %	85 %
Puberté (précoce ou normale)	84 %	87 %
Seins (développement précoce ou normal ou exagéré)	92 %	100 %
Poils (développement précoce ou normal ou exagéré)	100 %	100 %
Vulve (développement normal ou exagéré)	100 %	85 %
Utérus: Normal ou gros	33 %	12 %
Petit	67 %	87 %

dans les deux cas très comparables; nous sommes donc en droit de penser qu'il en serait de même des dosages, étant donné, par ailleurs, que les résultats de la thérapeutique par le Corps Jaune sont également excellents.

Le tableau clinique bien spécial des aménorrhées hyperhormonales est déjà très différent de celui des aménorrhées hormonales normales où tous les signes cliniques sont normaux, sans aucun signe excessif au niveau des seins, des poils, de la vulve, avec une puberté apparaissant à un âge normal. Mais *il s'oppose point par point au tableau clinique des aménorrhées hypohormonales*. En effet, tandis que nous trouvons dans les aménorrhées hyperhormonales des signes de développement précoce ou exagéré des caractères sexuels secondaires et des organes génitaux, ce sont des signes de développement tardif ou insuffisant des caractères sexuels secondaires et des organes génitaux qui caractérisent le dernier type. Nous y trouvons:

une puberté tardive,

un développement tardif et insuffisant des seins et des poils,

un développement insuffisant de la vulve et de l'utérus.

En même temps il est fréquent d'y rencontrer une insuffisance du développement général et un aspect extérieur souvent évocateur d'une insuffisance glandulaire plus ou moins généralisée.

La confrontation des résultats des dosages hormonaux et de la clinique nous montre qu'ils concordent dans la majorité des cas:

A des dosages élevés d'hormones correspondent des signes cliniques de développement précoce et souvent excessif des caractères sexuels secondaires et de développement généralement exagéré des organes génitaux. De même dans les aménorrhées hypohormonales l'insuffisance et le retard du développement des caractères sexuels secondaires et l'insuffisance du développement de l'appareil génital, coexistent avec une insuffisance des sécrétions hormonales.

PRONOSTIC

Dans les aménorrhées primaires avec infantilisme génital, le pronostic de l'aménorrhée, qui est fonction de l'atrophie génitale et de la durée des troubles, est franchement mauvais, et l'avenir génital des malades est très compromis, particulièrement en ce qui concerne leur chance ultérieure de grossesse.

Dans les aménorrhées secondaires, le pronostic peut être envisagé avec plus d'optimisme. Il est basé sur l'étude des équivalents menstruels: congestion mammaire, congestion pelvienne, petites épistaxis périodiques et surtout sur l'étude de la courbe thermique au cours du cycle. En effet l'existence d'une phase lutéinique bien marquée nous permet d'établir un traitement dans des conditions physiologiques et d'espérer un retour prochain des règles.

Le pronostic des aménorrhées hyperhormonales est toujours favorable; en général un traitement hormonal de courte durée par le Corps Jaune permet de régulariser rapidement les fonctions hypophyso-ovariennes. Il est en effet plus facile de freiner un fonctionnement ovarien supérieur à la normale que de stimuler une fonction déficiente ou même parfois presque inexistante. La clinique, d'ailleurs, vient confirmer cette opinion: dans les observations de femmes ayant eu des aménorrhées hyperhormonales et suivies suffisamment longtemps, il est de règle d'apprendre, qu'une fois mariées, elles ont eu des grossesses normales.

Il est d'autre part intéressant de constater qu'il s'agit là d'un trouble génétique que l'on retrouve assez souvent dans une même famille, transmis de la mère aux filles.

TRAITEMENT

Le traitement d'une aménorrhée ne doit pas être entrepris au hasard; il doit être étiologique, sinon il risque d'être nuisible. Il ne faut envisager le traitement hormonal que lorsqu'on est certain qu'il n'existe pas un facteur étiologique évident dont la thérapeutique passe alors au premier plan.

Quelle conduite faut-il donc tenir en présence d'une aménorrhée chez une jeune fille vierge?

Il faut tout d'abord poser un *diagnostic étiologique* précis et se demander, en premier lieu, s'il s'agit d'une aménorrhée lésionnelle ou d'une aménorrhée fonctionnelle ou essentielle.

D'une part, en effet, l'aménorrhée virginale peut être symptomatique d'une affection générale, aiguë (fièvre éruptive ou infectieuse) ou chronique (tuberculose, anémie...); elle peut être d'origine alimentaire (privations, carences...), neuro-végétative (émotions, chagrins, changement de climat, changement de température...), endocrinienne (troubles thyroïdiens, hypophysaires, surrénaux), toxiques (intoxications professionnelles, alcool, morphine...) ou nerveuse (hypertension intra-cranienne).

D'autre part, il arrive très souvent que l'examen le plus minutieux ne nous permet pas d'assigner à l'aménorrhée une des étiologies que nous venons d'énumérer. Nous pouvons admettre alors que nous sommes en présence d'un trouble fonctionnel hypophyso-génital dont la nature nous échappe, d'une aménorrhée « essentielle ». C'est pour ce

dernier type d'aménorrhée qu'il est particulièrement indiqué, pour caractériser la variété à laquelle nous avons affaire — hypohormonale ou hyperhormonale — de pratiquer des dosages hormonaux et de faire un examen clinique très minutieux, car la distinction entre ces deux formes d'aménorrhée est capitale du point de vue thérapeutique.

En principe donc nous nous baserons, pour établir le diagnostic d'aménorrhée hyperhormonale, sur l'étude des dosages hormonaux; ceux-ci portant, autant que possible, sur les trois hormones, gonadotrope, folliculaire et lutéinique, et sur l'étude des signes cliniques.

Mais nous avons vu que la seule clinique, lorsqu'elle fournit un ensemble de signes concordants, évocateurs d'un syndrome d'hyperfonctionnement hormonal, peut suffire, dans certains cas où les dosages ne peuvent être effectués, à poser le diagnostic d'aménorrhée hyperhormonale probable, ce diagnostic étant confirmé ultérieurement par les résultats favorables de la thérapeutique par le Corps Jaune.

Les utilisations thérapeutiques du Corps Jaune sont basées sur nos connaissances de l'action de l'hormone lutéinique sur la muqueuse utérine. Le rôle essentiel de la lutéine est la transformation de l'endomètre, préalablement hyperplasié par l'action de la folliculine, en une dentelle de glandes tortueuses, riche en glycogène et prête à retenir l'œuf fécondé. Pour amener la muqueuse utérine à cette phase prégravidique, la lutéine est aussi indispensable que la folliculine. Nous pouvons donc prévoir les troubles créés par l'insuffisance sécrétoire du Corps Jaune ou hypolutéinie. Ce sont, comme l'ont montré les travaux anciens, la transformation imparfaite de la muqueuse utérine en déciduale et l'absence de nidation et de nutrition de l'œuf fécondé, dont les conséquences sont la stérilité ou l'avortement.

C'est aussi l'existence, reconnue depuis longtemps, de certaines ménorragies et métrorragies. Ainsi s'explique l'utilisation du Corps Jaune pour favoriser l'évolution de la grossesse et pour traiter les hémorragies utérines. C'était

d'ailleurs, jusqu'à ces dernières années, à peu près ses seules indications.

Mais les travaux de Claude BÉCLÈRE et H. SIMONNET sur les dosages hormonaux et leur étude clinique des aménorrhées, en particulier des aménorrhées hyperhormonales, leur ont permis d'élargir considérablement les indications thérapeutiques de l'hormone lutéinique (10). Nous savons maintenant que celle-ci est indiquée, non seulement dans les aménorrhées hypohormonales globales, associée alors à la folliculine et souvent aussi aux hormones gonadotropes, mais aussi, et de façon exclusive, dans les aménorrhées hyperhormonales, où seule la préparation lutéinique de la muqueuse est insuffisante. Il suffit, dans ce dernier cas, de rétablir ou de renforcer cette phase lutéinique par la simple administration de progestérone — la phase proliférative folliculinique étant suffisante pour subir d'emblée l'action des préparations lutéiniques.

Préparations utilisées.

Nous utilisons actuellement en thérapeutique l'hormone lutéinique cristallisée synthétique, préparée à partir du stigmasterol, stérine végétale isolée elle-même de la fève de Calabar et de la graine de soja. Ses résultats sont infiniment supérieurs à ceux obtenus auparavant avec les poudres d'organes et les divers extraits glandulaires administrés, soit par la bouche, soit en injections.

Actuellement nous devons faire passer au second plan de la thérapeutique les préparations de lutéine naturelle utilisables par la bouche: elles sont trop peu actives. De leur côté les préparations injectables de lutéine naturelle, en raison de leur faible concentration en principe actif, agissent elles-mêmes beaucoup moins bien que la progestérone synthétique. C'est donc à cette dernière que nous devons donner la préférence.

Elle s'emploie sous forme de solutions huileuses, injectables par voie sous-cutanée profonde ou intra-musculaire,

en ampoules de 1 cc. renfermant 5 mg. (dosage faible) ou 10 mg. (dosage fort) de progestérone.

Technique du traitement des aménorrhées hyperhormonales par le Corps Jaune.

Nous savons que l'hormone du Corps Jaune n'est sécrétée que pendant la phase lutéinique du cycle menstruel, c'est-à-dire du 14^e au 28^e jour. Si donc nous voulons établir un traitement lutéinique, nous devons le faire seulement pendant cette deuxième phase du cycle.

Comment déterminer cette phase en période d'aménorrhée? Si l'aménorrhée est récente, nous pourrions nous baser sur la date des dernières règles et sur la durée du cycle menstruel antérieur pour calculer approximativement à quel moment doit commencer la phase lutéinique. S'il s'agit d'une aménorrhée prolongée, nous nous baserons sur la courbe de la température rectale matinale de la malade. Nous savons, en effet, qu'au moment où cette température passe d'un chiffre inférieur à 37°, à 37° ou au-dessus, nous sommes dans la deuxième phase du cycle. Enfin dans les cas où la courbe thermique ne présente à aucun moment d'ascension caractéristique, et tant qu'il n'existe aucun phénomène capable de nous guider dans notre thérapeutique (douleurs pelviennes contemporaines de l'ovulation ou congestion mammaire dans les jours qui précèdent la période menstruelle), il nous faut alors créer un cycle artificiel en pratiquant 3 piqûres de lutéine à 5 mg. dans le mois à une semaine d'intervalle et en continuant ainsi chaque mois jusqu'à ce qu'apparaisse, soit une menstruation, soit une température lutéinique. Désormais en possession de ce nouvel élément, nous nous baserons sur lui pour déterminer le moment le plus favorable à l'administration de l'hormone déficiente.

Posologie.

Comme le montrent nos observations, il suffit généralement de pratiquer une seule piqûre intra-musculaire de

10 mg. de progestérone dans le mois, dans la semaine qui précède la date probable des règles, ou bien 2 piqûres de 5 mg. à 7 jours d'intervalle.

Nous allons maintenant reproduire nos observations et voir quels ont été les résultats du traitement dans les deux groupes de malades où il a été appliqué.

OBSERVATIONS

Nos 21 observations comprennent 3 *groupes*:

1^{er} GROUPE: 7 *observations*

Ce groupe réunit les observations les plus anciennes, celles où les dosages ont été effectués, mais où le traitement par la lutéine n'a pas été appliqué. Nous ne faisons qu'en donner un tableau synoptique. (Voir tableau II.)

N.-B. — Nous précisons le moment auquel ont été faits les dosages par rapport aux règles pour en faire ressortir toute l'importance. En effet, quand les dosages ne sont pas faits au bon moment et qu'ils se montrent inférieurs à la normale, nous ne pouvons en tenir compte. Par contre des chiffres élevés, obtenus à la date optima, ou même à n'importe quel moment du cycle, sont la preuve qu'il existe, soit une hyperfolliculinie, soit une hyperhypophysie. Ainsi, dans la première observation de ce tableau (Mlle L..., 20 ans), le chiffre de 800 U. I. de folliculine a seul de la valeur sur les 3 dosages effectués, parce que fait au moment voulu. Tandis qu'on ne peut rien conclure du chiffre 300, obtenu à un moment trop précoce du cycle, la sécrétion folliculaire n'ayant pas atteint son intensité maxima. D'autre part dans la dernière observation (Mlle G..., 21 ans), le chiffre élevé de 800 U. I. de folliculine, bien qu'obtenu vers le milieu du cycle, à un moment où la courbe d'élimination urinaire n'a pas encore atteint normalement son maximum, a une valeur absolue, parce que déjà supérieur à la normale.

Observations avec dos.

Nom	Age	Puberté	Seins	Poils	Vulve	Utérus	Taille	° Poids
L...	20	12	12 n	12 ++	++	—	1.66	65
P...	17	12	12 n	n		n	1.58	56
A...	16 1/2	12 1/2	n	++	++	—	1.58	55
J...	18	12 1/2	n	n		n —	1.58	56
R...	22	15	n	++	n	—		
R...	15 1/2	13	10 ++	n	++	+	1.43	53
G...	21	14	10 +	10 ++		n		

P. M.: nombre de jours après le premier jour de la menstruation précédente.

A. M.: nombre de jours avant le premier jour de la menstruation suivante.

TABLEAU II

signes cliniques (sans traitement) : 7 obs.

H. G.		F.		P.		Clinique
Chiffres	Dates	Chiffres	Dates	Chiffres	Dates	
20	11 j. P. M.	500	11 j. P. M.			Règles, toujours irrégulières.
10	28 j. P. M.	800	9 j. A. M.			Aménorrhées de 1 à 2 mois.
10	13 j. P. M.	300	13 j. P. M.			
10	7 j. A. M.	800	7 j. A. M.	0		Règles touj. irrég. dep. 14 ans. Aménorrhées de 1 à 5 mois.
20	9 j. A. M.	600	9 j. A. M.	1.5		Aménorrhées de 2 à 5 mois.
		350	1 j. P. M.			
10	4 j. A. M.	250	1. j. A. M.	6	4 j. A. M.	Aménorrhées de 3 mois fré-
10	7 j. A. M.	600	7. j. A. M.	6	3 j. A. M.	quentes en pension.
100	14 j. A. M.	300	14 j. A. M.			Aménorrhées fréq. de 2 mois.
10	19 j. P. M.	400	19 j. P. M.			
100	5 j. P. M.	50	5 j. P. M.	0	14 j. A. M.	Règles toujours irrégulières.
10	14 j. P. M.	50	19 j. A. M.			Aménorrhées de 1 à 4 mois.
10	1 j. A. M.	< 100	1 j. A. M.			Polyménorrhée.
20	15 j. A. M.	800	15 j. A. M.	2.2		Règles toujours irrégulières Aménorrhées fréq. de 1 à 2 m.

2^e GROUPE: 6 Observations

Ce groupe est celui des observations avec dosages et traitement par le corps jaune. En voici le détail:

OBSERVATION I

Mlle D..., 19 ans (consultation du Service du Professeur ABRAMI).

Réglée à 11 ans, d'abord régulièrement tous les 28 jours. Durée des règles: 3-4 jours. Règles peu abondantes, *douloureuses*. A partir de 16 ans et demi, règles irrégulières, tous les 2-3 mois, avec aménorrhée maxima de 4 mois. *Actuellement aménorrhée de 3 mois*.

Rien à signaler dans les antécédents.

Examen. Taille: 1 m. 54. Poids: 62 kg. Seins: + +, développés à 12 ans. Poils: +. Vulve: n —. Clitoris: n +. Utérus: —.

Dosages. — Pratiqués le 24 mars (4 j. A.M.): H.G. < 10 U.S. F = 600 U. I.

Traitement. — C. J. le 26 février 1942: règles le 28 février (durée: 3 jours). Température lutéinique du 18 au 26 février (37°2). C. J. le 25 mars; règles le 28 mars (durée: 3 jours). Pas de température lutéinique. C. J. les 20 et 25 avril; règles le 27 avril (durée: une demi journée). La température dépasse 37° un seul jour (21 avril). Pendant deux mois (mai-juin), la température reste constamment folliculinique et malgré 2 piqûres de lutéine par mois, la malade n'a pas ses règles. Dans les mois suivants elle n'est pas traitée; elle n'a pas de règles jusqu'au 23 décembre, date à laquelle elle revient pour être traitée à nouveau. C. J. le 23 décembre. La malade n'est pas revue depuis.

Dans cette observation le Corps Jaune a bien agi pendant 3 mois de suite. Pendant 2 mois il est resté sans effet; il est à remarquer que pendant ce temps la température fut constamment folliculinique.

OBSERVATION II

Mlle T..., 18 ans (consultation du Service du Professeur CADE-NAT).

Réglée à 13 ans, toujours avec retard, celui-ci allant de 7 jours à 1 mois. *Durée des règles*: 2 jours; règles peu abondantes, non douloureuses. A l'âge de 16 ans: aménorrhée de 3 mois. Retour des règles après injection d'un extrait de lobe antérieur d'hypophyse. Règles normales pendant deux mois, puis retards de plus en plus longs. *Actuellement, aménorrhée de 3 mois*.

Examen. — Taille: 1 m. 57. Poids: 56 kg. 500. Seins: +, fermes, développés à 11 ans. Poils: +; dispositions féminines des poils pubiens, mais présence de poils assez abondants aux jambes. Vulve: + +; petites lèvres particulièrement développées. Utérus: +.

Dosages. — 1° Dosages des 19 et 20 novembre: H. G. < 10 (2 jours A. M.): F. = 300 (1 jour A. M.).

2° Dosages du 6 janvier (13 jours A. M.): H. G. < 10. F. < 100.

3° Dosages du 14 janvier (5 jour A. M.): H. G. < 10. F. = 900.

Traitement. — C. J. le 23 octobre; règles le 27 octobre; plus abondantes que d'habitude. Température lutéinique du 22 au 26 octobre. Règles le 21 novembre pour la première fois en avance de 5 jours, après une piqûre de C. J. — C. J. les 13, 17 et 20 décembre: règles le 21 décembre et le 19 janvier. C. J. le 12 février: règles le 16 février et le 31 mars. C'est la première fois que la malade est *bien réglée pendant six mois de suite*.

Ici, par conséquent, excellents résultats du Corps Jaune.

OBSERVATION III

Mlle B..., 19 ans (Malade du Docteur Claude BÉCLÈRE).

Réglée à 15 ans. Une aménorrhée de 6 mois à l'âge de 15 ans. Ensuite règles tous les 3 mois. *Actuellement aménorrhée de 4 mois*.

Examen. — Poids: 69 kg. Seins: + + +, développés à 11 ans. Poils: + +. Vulve: + + +. Utérus: —

Dosages. — H. G. < 10. F.=800 (6 jours A. M.).

Traitement. — C. J. les 19 et 27 juin: règles le 2 juillet. Puis règles les 27 août, 26 septembre, 31 octobre, 25 novembre avec 1 piqûre de lutéine par mois. Pour la première fois la malade voit venir ses règles pendant 5 mois de suite. A remarquer chez elle des signes cliniques particulièrement nets et un taux nettement élevé de F.

OBSERVATION IV

Mlle C..., 22 ans (malade du Docteur Claude BÉCLÈRE).

Réglée à 11 ans et demi, toujours avec retards de 1 à 4 semaines. Aménorrhées fréquentes de 2, 3 et même 5 mois. Règles douloureuses.

Examen. — Taille 1 m. 67. Poids: 57 kg. Seins: —. Poils: +. Vulve: n. Utérus: —.

Dosages. — F= 1.000 (6 jours A. M.).

Traitement. — C. J. les 24 et 29 mars: règles le 29 mars. C. J. les 27 avril et 1^{er} mai: règles le 4 mai, puis le 15 juin.

La malade a ses règles pendant tout le temps qu'elle est suivie, c'est-à-dire pendant 3 mois de suite.

OBSERVATION V

Mlle F..., 20 ans (Malade du Docteur Claude BÉCLÈRE).

Réglée à 12 ans, toujours avec du retard, surtout en été. Règles douloureuses. Actuellement aménorrhée de 3 mois.

Examen. — Taille 1 m. 66. Poids: 68 kg. Seins: n. Poils: n. Vulve: n.

Dosages. — H. G. < 10. F=600 (14 jours A. M.).

Traitement. — C. J. le 26 novembre: règles le 29 novembre.

En octobre pas de piqûre, pas de règles. C. J. les 30 décembre et 1^{er} janvier: règles le 11 janvier.

Il s'agit sans doute ici d'une aménorrhée hyperhormonale modérée.

Le traitement par le C. J. est suivi irrégulièrement, mais est immédiatement efficace.

OBSERVATION VI

Mlle L..., 27 (Malade du Docteur Claude BÉCLÈRE).

Réglée à 13 ans, toujours avec retards de 15 jours à 3 mois. Aménorrhées fréquentes de 1 à 3 mois.

Examen. — Seins: n +. Poils: +, développés à 12 ans. Vulve: +. Utérus: n —.

Dosages. — 1° H. G. < 10. F=600 (10 jours A. M.). — 2° H. G. < 10. F=500 (3 jours A. M.).

Traitement. — C. J. le 2 mai: règles le 18 mai. C. J. le 12 juin: règles le 15 juin.

Ensuite règles les 7 juillet, 25 juillet, 18 août. La malade est *réglée pendant 5 mois de suite.*

Donc succès du C. J. avec seulement 2 piqûres; tendance même à la polyménorrhée, alors qu'auparavant les règles arrivaient toujours avec du retard.

Nous résumons ces 6 observations dans le *Tableau III.*

*
**

3^e GROUPE: 8 observations

Dans ce groupe sont rassemblées les observations les plus récentes. Ici les dosages n'ont pas été faits; le diagnostic a été établi d'après les signes cliniques, confirmé par le traitement hormonal. Voici ces 8 observations:

Observations avec dosages et

Nom	Age	Puberté	Seins	Poils	Vulve	Utérus	Taille	P
D...	19	11	12. ++	+	n-C+	—	1.54	6
T.	18	13	11. +	+	++	+	1.57	56
B...	19	15	12. +++	++	+++	—		6
C...	22	11 1/2	—	+	n	—	1.67	5
F...	20	12	n	n	n		1.66	6
L...	27	13	n +	12. +	+	—		

TABLEAU III

niques (traitement par le C. J.): 6 obs.

H. G.		F.		Traitement
Chiffres	Dates	Chiffres	Dates	
< 10	4 j. A. M.	600	4 j. A. M.	Aménorrhée de 3 mois. Règl. pend. 3 mois. Résultat passager du C. J.
< 10	13 j. A. M.	100	13 j. A. M.	Aménorrhée de 3 mois. Règles pendant 3 mois de suite par le C. J.
< 10	5 j. A. M.	900	5 j. A. M.	
< 10	2 j. A. M.	300	2 j. A. M.	
< 10	6 j. A. M.	800	6 j. A. M.	Aménorrhée de 4 mois. Règles pendant 5 mois de suite par le C. J.
		1000	6 j. A. M.	Aménorrhées fréquentes de 2 à 5 mois. Règles pend. 3 mois de suite par le C. J.
< 10	14 j. A. M.	600	14 j. A. M.	Aménorrhée de 3 mois. Résultats favora- bles du C. J.
< 10	10 j. A. M.	600	10 j. A. M.	Aménorrhées fréquentes de 1 à 3 mois. Règles pend. 5 mois de suite par le C. J.
< 10	3 j. A. M.	500	3 j. A. M.	

OBSERVATION I

Mlle B..., 22 ans (Malade du Docteur (Claude BÉCLÈRE).

Réglée à 12 ans, toujours irrégulièrement avec des retards d'une semaine en moyenne. Règles abondantes, non douloureuses, durant 8 jours. Pas de phases d'aménorrhée pendant les premières années. La malade est réglée ainsi jusqu'à l'âge de 19 ans. Depuis, *aménorrhée presque complète pendant 3 ans*. Différents traitements ont été successivement appliqués; d'abord extraits associés d'H. G., de F. et de L.; puis F. à 1 mg.; mais sans résultats; pendant toute cette période la malade ne se souvient n'avoir eu ses règles qu'une ou deux fois. Enfin F. à 5 mg. à raison d'une piqûre par semaine pendant plus de 4 mois de suite: aucun résultat.

Antécédents. — Rien de particulier à signaler.

Examen. — Taille: 1 m. 60. Poids: 58 kg. Seins: ++, développés à 12 ans. Poils: n +, développés à 12 ans. Utérus: —.

A noter par ailleurs des troubles circulatoires avec acrocyanose et des douleurs abdominales survenant régulièrement vers la fin de chaque mois.

Traitement. — Tout d'abord on fait arrêter les piqûres de F. (13 août). Aussitôt, règles spontanées (17 août), normales. Ensuite, le diagnostic d'aménorrhée hyperhormonale ayant été porté, on institue un traitement par le C. J. et la prostigmine :

C. J. le 1^{er} septembre: ébauche de règles le 7 septembre. A partir de ce moment la malade poursuit elle-même le traitement, en suivant de plus ou moins près les indications données;

C. J. les 11 et 21 septembre: ébauche de règles le 9 octobre. C. J. les 1^{er} et 8 novembre. Prostigmine les 3 et 10 novembre : règles le 12 novembre, normales, durant 4 jours. C. J. les 28 novembre et 3 décembre, prostig. les 30 novembre et 5 décembre: règles le 9 décembre, peu abondantes, durant 2 jours. C. J. les 21 et 28 décembre., prostig. les 29 et 30 décembre: règles le 2 janvier. C. J. les 16 et 23 janvier, prostig. les 18 et 25 janvier: règles les 26 janvier, presque normales, durant 3 jours. C. J. les 9 et 15 février: règles le 20 février, normales durant 2 jours.

La malade est revue le 5. mars. Elle a été *réglée pendant huit mois de suite*; ses troubles circulatoires ont presque complètement disparu. Ainsi nous notons dans cette observation un succès remarquable du C. J. qui, pendant huit mois consécutifs, fait revenir les règles absentes de façon à peu près complète depuis trois ans.

Nous remarquons d'autre part le retour immédiat des règles après arrêt brusque de la F. Ce phénomène est classique. La plupart des auteurs considèrent même que c'est la brusque diminution du taux de la F. dans l'organisme qui, normalement, déclenche la menstruation. Mais cela n'est pas absolument démontré. Il est à remarquer aussi que l'administration régulière, bi-mensuelle du C. J. a provoqué ici l'apparition de règles plus rapprochées que normalement. Le même raccourcissement du cycle sous l'effet du C. J. est signalé dans d'autres observations, en particulier chez Mlle L..., 27 ans, du 2^e groupe d'observations et chez Milles R..., 19 ans et M..., 17 ans, du 3^e groupe. Dans ces conditions il est recommandé de ne faire qu'une seule piqûre de lutéine par mois, vers le 25^e jour du cycle.

OBSERVATION II

Mlle M..., 19 ans 1/2 (Consultation du Service du Professeur ABRAMI).

Réglée à 13 ans, régulièrement, tous les 32 jours, jusqu'à l'âge de 16 ans. Règles abondantes, non douloureuses, durant 4 jours. Aménorrhée de 10 mois en juillet 1939. Traitement, soit par extrait total d'ovaire, soit par F. de synthèse; résultats très médiocres: en moyenne 4 règles seulement dans l'année. *Actuellement aménorrhée de 4 mois.*

Antécédents. — Née au terme de 8 mois. Pas de retard de la dentition, de la marche ni de la parole. Oreillons à l'âge de 8 ans. Diphtérie maligne. Typhoïde. Une sœur jumelle morte à 7 ans. Mère: 1 fausse couche.

Examen. — Taille: 1 m. 54. Poids: 56 kg. Seins: ++, développés à 12 ans. Poils: n +. Vulve: ++. Utérus: n —.

Traitement. — C. J. le 10 novembre: règles le 15 novembre, peu abondantes, durant 3 jours. Température lutéinique du 8 au 15 novembre. C. J. le 2 décembre: règles le 7 décembre, durant 2 jours. Température lutéinique du 2 au 12 décembre. C. J. le 2 janvier: règles le 8 janvier, normales, durant 5 jours.

La malade est donc bien réglée pendant 3 mois de suite.

OBSERVATION III

Mlle Le T..., 19 ans (Consultation du Service du Professeur ABRAMI).

Réglée à 13 ans, toujours irrégulièrement, tous les 15 jours à tous les 2 mois. Règles peu abondantes, *douloureuses*, durant 1 à 2 jours. Aménorrhées fréquentes de 1 à 2 mois. Pertes blanches. *Actuellement aménorrhée de 2 mois.*

Examen. — Taille: 1 m. 57. Poids: 57 kg. Seins: ++, développés à 12 ans. Poils: n, développés à 12 ans. Vulve: n. Utérus: n —.

Traitement. — C. J. le 3 décembre: règles le 6 décembre, normales pour la première fois depuis leur établissement, durant quatre jours. C. J. le 2 janvier: règles le 6 janvier peu abondantes, non douloureuses, et le 3 février, normales.

La malade est normalement réglée pendant trois mois de suite.

OBSERVATION IV

Mlle O..., 17 ans 1/2 (Consultation du Service du Professeur CADENAT).

Réglée à 14 ans, d'abord régulièrement pendant 1 an. Règles d'abondance normale, durant 3 à 4 jours, *douloureuses*. Puis très irrégulièrement, toujours avec retard de 15 jours en moyenne. Pertes blanches assez abondantes. *Aménorrhée récente de deux mois.*

Antécédents. — Née à terme; a marché à 2 ans; âge d'appar-

OBSERVATION II

Mlle T..., 18 ans (consultation du Service du Professeur CADENAT).

Réglée à 13 ans, toujours avec retard, celui-ci allant de 7 jours à 1 mois. *Durée des règles*: 2 jours; règles peu abondantes, non douloureuses. A l'âge de 16 ans: aménorrhée de 3 mois. Retour des règles après injection d'un extrait de lobe antérieur d'hypophyse. Règles normales pendant deux mois, puis retards de plus en plus longs. *Actuellement, aménorrhée de 3 mois*.

Examen. — Taille: 1 m. 57. Poids: 56 kg. 500. Seins: +, fermes, développés à 11 ans. Poils: +; dispositions féminines des poils pubiens, mais présence de poils assez abondants aux jambes. Vulve: + +; petites lèvres particulièrement développées. Utérus: +.

Dosages. — 1° Dosages des 19 et 20 novembre: H. G. < 10 (2 jours A. M.): F. = 300 (1 jour A. M.).

2° Dosages du 6 janvier (13 jours A. M.): H. G. < 10. F. < 100.

3° Dosages du 14 janvier (5 jour A. M.): H. G. < 10. F. = 900.

Traitement. — C. J. le 23 octobre; règles le 27 octobre; plus abondantes que d'habitude. Température lutéinique du 22 au 26 octobre. Règles le 21 novembre pour la première fois en avance de 5 jours, après une piqûre de C. J. — C. J. les 13, 17 et 20 décembre: règles le 21 décembre et le 19 janvier. C. J. le 12 février: règles le 16 février et le 31 mars. C'est la première fois que la malade est *bien réglée pendant six mois de suite*.

Ici, par conséquent, excellents résultats du Corps Jaune.

OBSERVATION III

Mlle B..., 19 ans (Malade du Docteur Claude BÉCLÈRE).

Réglée à 15 ans. Une aménorrhée de 6 mois à l'âge de 15 ans. Ensuite règles tous les 3 mois. *Actuellement aménorrhée de 4 mois*.

Examen. — Poids: 69 kg. Seins: + + +, développés à 11 ans. Poils: + +. Vulve: + + +. Utérus: —

Dosages. — H. G. < 10. F.=800 (6 jours A. M.).

Traitement. — C. J. les 19 et 27 juin: règles le 2 juillet. Puis règles les 27 août, 26 septembre, 31 octobre, 25 novembre avec 1 piqûre de lutéine par mois. Pour la première fois la malade voit venir ses règles pendant 5 mois de suite. A remarquer chez elle des signes cliniques particulièrement nets et un taux nettement élevé de F.

OBSERVATION IV

Mlle C..., 22 ans (malade du Docteur Claude BÉCLÈRE).

Réglée à 11 ans et demi, toujours avec retards de 1 à 4 semaines. Aménorrhées fréquentes de 2, 3 et même 5 mois. Règles douloureuses.

Examen. — Taille 1 m. 67. Poids: 57 kg. Seins: —. Poils: +. Vulve: n. Utérus: —.

Dosages. — F= 1.000 (6 jours A. M.).

Traitement. — C. J. les 24 et 29 mars: règles le 29 mars. C. J. les 27 avril et 1^{er} mai: règles le 4 mai, puis le 15 juin.

La malade a ses règles pendant tout le temps qu'elle est suivie, c'est-à-dire pendant 3 mois de suite.

OBSERVATION V

Mlle F..., 20 ans (Malade du Docteur Claude BÉCLÈRE).

Réglée à 12 ans, toujours avec du retard, surtout en été. Règles douloureuses. Actuellement aménorrhée de 3 mois.

Examen. — Taille 1 m. 66. Poids: 68 kg. Seins: n. Poils: n. Vulve: n.

Dosages. — H. G. < 10. F=600 (14 jours A. M.).

Traitement. — C. J. le 26 novembre: règles le 29 novembre.

En octobre pas de piquûre, pas de règles. C. J. les 30 décembre et 1^{er} janvier: règles le 11 janvier.

Il s'agit sans doute ici d'une aménorrhée hyperhormonale modérée.

Le traitement par le C. J. est suivi irrégulièrement, mais est immédiatement efficace.

OBSERVATION VI

Mlle L..., 27 (Malade du Docteur Claude BÉCLÈRE).

Réglée à 13 ans, toujours avec retards de 15 jours à 3 mois. Aménorrhées fréquentes de 1 à 3 mois.

Examen. — Seins: n +. Poils: +, développés à 12 ans. Vulve: +. Utérus: n —.

Dosages. — 1° H. G. < 10. F=600 (10 jours A. M.). — 2° H. G. < 10. F=500 (3 jours A. M.).

Traitement. — C. J. le 2 mai: règles le 18 mai. C. J. le 12 juin: règles le 15 juin.

Ensuite règles les 7 juillet, 25 juillet, 18 août. La malade est réglée pendant 5 mois de suite.

Donc succès du C. J. avec seulement 2 piquûres; tendance même à la polyménorrhée, alors qu'auparavant les règles arrivaient toujours avec du retard.

Nous résumons ces 6 observations dans le *Tableau III*.



3^e GROUPE: 8 observations

Dans ce groupe sont rassemblées les observations les plus récentes. Ici les dosages n'ont pas été faits; le diagnostic a été établi d'après les signes cliniques, confirmé par le traitement hormonal. Voici ces 8 observations:

Observations avec dosages et

Nom	Age	Puberté	Seins	Poils	Vulve	Utérus	Taille	P
D...	19	11	12. ++	+	n - C +	—	1.54	e
T.	18	13	11. +	+	++	+	1.57	5
B...	19	15	12. +++	++	+++	—		e
C...	22	11 1/2	—	+	n	—	1.67	5
F...	20	12	n	n	n		1.66	e
L...	27	13	n +	12. +	+	—		

TABLEAU III

iniques (traitement par le C. J.): 6 obs.

H. G.		F.		Traitement
Chiffres	Dates	Chiffres	Dates	
< 10	4 j. A. M.	600	4 j. A. M.	Aménorrhée de 3 mois. Règl. pend. 3 mois. Résultat passager du C. J.
< 10	13 j. A. M.	100	13 j. A. M.	Aménorrhée de 3 mois. Règles pendant
< 10	5 j. A. M.	900	5 j. A. M.	3 mois de suite par le C. J.
< 10	2 j. A. M.	300	2 j. A. M.	
< 10	6 j. A. M.	800	6 j. A. M.	Aménorrhée de 4 mois. Règles pendant 5 mois de suite par le C. J.
		1000	6 j. A. M.	Aménorrhées fréquentes de 2 à 5 mois. Règles pend. 3 mois de suite par le C. J.
< 10	14 j. A. M.	600	14 j. A. M.	Aménorrhée de 3 mois. Résultats favora- bles du C. J.
< 10	10 j. A. M.	600	10 j. A. M.	Aménorrhées fréquentes de 1 à 3 mois.
< 10	3 j. A. M.	500	3 j. A. M.	Règles pend. 5 mois de suite par le C. J.

OBSERVATION I

Mlle B..., 22 ans (Malade du Docteur (Claude BÉCLÈRE).

Réglée à 12 ans, toujours irrégulièrement avec des retards d'une semaine en moyenne. Règles abondantes, non douloureuses, durant 8 jours. Pas de phases d'aménorrhée pendant les premières années. La malade est réglée ainsi jusqu'à l'âge de 19 ans. Depuis, *aménorrhée presque complète pendant 3 ans*. Différents traitements ont été successivement appliqués; d'abord extraits associés d'H. G., de F. et de L.; puis F. à 1 mg.; mais sans résultats: pendant toute cette période la malade ne se souvient n'avoir eu ses règles qu'une ou deux fois. Enfin F. à 5 mg. à raison d'une piqûre par semaine pendant plus de 4 mois de suite: aucun résultat.

Antécédents. — Rien de particulier à signaler.

Examen. — Taille: 1 m. 60. Poids: 58 kg. Seins: ++, développés à 12 ans. Poils: n +, développés à 12 ans. Utérus: —.

A noter par ailleurs des troubles circulatoires avec acrocyanose et des douleurs abdominales survenant régulièrement vers la fin de chaque mois.

Traitement. — Tout d'abord on fait arrêter les piqûres de F. (13 août). Aussitôt, règles spontanées (17 août), normales. Ensuite, le diagnostic d'aménorrhée hyperhormonale ayant été porté, on institue un traitement par le C. J. et la prostigmine :

C. J. le 1^{er} septembre: ébauche de règles le 7 septembre. A partir de ce moment la malade poursuit elle-même le traitement, en suivant de plus ou moins près les indications données;

C. J. les 11 et 21 septembre: ébauche de règles le 9 octobre. C. J. les 1^{er} et 8 novembre. Prostigmine les 3 et 10 novembre: règles le 12 novembre, normales, durant 4 jours. C. J. les 28 novembre et 3 décembre, prostig. les 30 novembre et 5 décembre: règles le 9 décembre, peu abondantes, durant 2 jours. C. J. les 21 et 28 décembre., prostig. les 29 et 30 décembre: règles le 2 janvier. C. J. les 16 et 23 janvier, prostig. les 18 et 25 janvier: règles les 26 janvier, presque normales, durant 3 jours. C. J. les 9 et 15 février: règles le 20 février, normales durant 2 jours.

La malade est revue le 5 mars. Elle a été réglée pendant huit mois de suite; ses troubles circulatoires ont presque complètement disparu. Ainsi nous notons dans cette observation un succès remarquable du C. J. qui, pendant huit mois consécutifs, fait revenir les règles absentes de façon à peu près complète depuis trois ans.

Nous remarquons d'autre part le retour immédiat des règles après arrêt brusque de la F. Ce phénomène est classique. La plupart des auteurs considèrent même que c'est la brusque diminution du taux de la F. dans l'organisme qui, normalement, déclenche la menstruation. Mais cela n'est pas absolument démontré. Il est à remarquer aussi que l'administration régulière, bi-mensuelle du C. J. a provoqué ici l'apparition de règles plus rapprochées que normalement. Le même raccourcissement du cycle sous l'effet du C. J. est signalé dans d'autres observations, en particulier chez Mlle L..., 27 ans, du 2^e groupe d'observations et chez Mlles R..., 19 ans et M..., 17 ans, du 3^e groupe. Dans ces conditions il est recommandé de ne faire qu'une seule piqûre de lutéine par mois, vers le 25^e jour du cycle.

OBSERVATION II

Mlle M..., 19 ans 1/2 (Consultation du Service du Professeur ABRAMI).

Réglée à 13 ans, régulièrement, tous les 32 jours, jusqu'à l'âge de 16 ans. Règles abondantes, non douloureuses, durant 4 jours. Aménorrhée de 10 mois en juillet 1939. Traitement, soit par extrait total d'ovaire, soit par F. de synthèse; résultats très médiocres; en moyenne 4 règles seulement dans l'année. Actuellement aménorrhée de 4 mois.

Antécédents. — Née au terme de 8 mois. Pas de retard de la dentition, de la marche ni de la parole. Oreillons à l'âge de 8 ans. Diphtérie maligne. Typhoïde. Une sœur jumelle morte à 7 ans. Mère: 1 fausse couche.

Examen. — Taille: 1 m. 54. Poids: 56 kg. Seins: ++, développés à 12 ans. Poils: n +. Vulve: ++. Utérus: n —.

Traitement. — C. J. le 10 novembre: règles le 15 novembre, peu abondantes, durant 3 jours. Température lutéinique du 8 au 15 novembre. C. J. le 2 décembre: règles le 7 décembre, durant 2 jours. Température lutéinique du 2 au 12 décembre. C. J. le 2 janvier: règles le 8 janvier, normales, durant 5 jours.

La malade est donc bien réglée pendant 3 mois de suite.

OBSERVATION III

Mlle Le T..., 19 ans (Consultation du Service du Professeur ABRAMI).

Réglée à 13 ans, toujours irrégulièrement, tous les 15 jours à tous les 2 mois. Règles peu abondantes, *douloureuses*, durant 1 à 2 jours. Aménorrhées fréquentes de 1 à 2 mois. Pertes blanches. *Actuellement aménorrhée de 2 mois.*

Examen. — Taille: 1 m. 57. Poids: 57 kg. Seins: ++, développés à 12 ans. Poils: n, développés à 12 ans. Vulve: n. Utérus: n —.

Traitement. — C. J. le 3 décembre: règles le 6 décembre, normales pour la première fois depuis leur établissement, durant quatre jours. C. J. le 2 janvier: règles le 6 janvier peu abondantes, non douloureuses, et le 3 février, normales.

La malade est normalement réglée pendant trois mois de suite.

OBSERVATION IV

Mlle O..., 17 ans 1/2 (Consultation du Service du Professeur CADENAT).

Réglée à 14 ans, d'abord régulièrement pendant 1 an. Règles d'abondance normale, durant 3 à 4 jours, *douloureuses*. Puis très irrégulièrement, toujours avec retard de 15 jours en moyenne. Pertes blanches assez abondantes. *Aménorrhée récente de deux mois.*

Antécédents. — Née à terme; a marché à 2 ans; âge d'appa-

rition des dents et de la parole, normal; pas de retard intellectuel. Pied bot congénital.

Examen. — Taille: 1 m. 57. Poids: 67 kg. (tendance à l'obésité). Seins: ++, développés à 14 ans. Poils: n. Vulve: — Utérus: —

Traitement. — C. J. le 12 mai: règles le 17 mai, durant trois jours. Température lutéinique du 6 au 14 mai. C. J. les 1^{er} et 7 juin: règles le 10 juin, normales, durant 5 jours. Amaigrissement de 4 kg. C. J. le 4 juillet: règles le 11 juillet; puis les 5 août, 2 septembre, 4 octobre, 3 novembre. Les règles viennent normalement pendant 7 mois de suite.

OBSERVATION V

Mlle H..., 18 ans. (Consultation du Service du Professeur CADENAT),

Réglée à 12 ans, régulièrement jusqu'à 18 ans. Règles durant 5 jours environ, d'abondance normale, non douloureuses. Les troubles commencent en mars 1942, à la suite d'un bombardement: il y a d'abord une avance de 15 jours, puis une aménorrhée d'un mois et à nouveau 2 menstruations trop rapprochées. Pertes blanches depuis 1 an. Amaigrissement de 17 kg. en 2 ans. Actuellement aménorrhée de 2 mois.

Examen. — Taille: 1 m. 62. Poids: 61 kgs. Seins: +, développés à 10 ans, tombants; sein gauche plus volumineux que le sein droit. Poils: +. Vulve: n. Utérus: —.

Diagnostic. — Troubles des règles d'abord d'origine émotive, puis aménorrhée sans doute hyperhormonale.

Traitement. — Association C. J. et génatropine. Avec 1 piqûre de C. J. par mois pendant 3 mois les règles reviennent les 14 juillet, 7 août, 2 septembre, 27 septembre. Le 20 octobre, opération pour appendicite. Règles le 24 octobre.

La malade est réglée pendant 5 mois de suite.

OBSERVATION VI

Mlle M..., 19 ans (Consultation du Service du Professeur CADENAT).

Réglée à 15 ans, d'abord très irrégulièrement, tous les 2 à 3 mois. Règles durant 5 jours, d'abondance normale, *douloureuses*; puis règles normales, régulières de 16 à 17 ans. *Actuellement aménorrhée de 2 ans*, traitée sans succès par les extraits anté-hypophysaires.

Antécédents. — Rien à signaler en dehors d'un léger retard de la marche (17 mois) et d'une infection ourlienne à l'âge de 6 ans.

Examen. — Taille: 1 m. 62. Poids: 67 kg. Seins: +, développés à 13 ans; sein gauche plus volumineux que le sein droit. Poils: n. Vulve: n. Utérus: —.

Traitement. — C. J. le 27 février 1942: règles le 1^{er} mars. C. J. les 23 et 30 mars: règles le 30 mars. C. J. les 23 et 30 avril: pas de règles. Règles le 27 mai. C. J. le 24 juin: règles le 27 juin. Puis règles les 15 juillet, 17 août (après C. J.), 15 septembre (après C. J.), 17 octobre (après C. J.).

Ainsi, chez cette jeune fille aménorrhéique de longue date (depuis 2 ans), le Corps Jaune a fait merveille, ramenant les règles pendant les 8 mois où elle fut suivie.

OBSERVATION VII

Mlle R..., 19 ans (malade du Docteur Claude BÉCLÈRE).

Réglée à 14 ans, d'abord régulièrement. En 1940: aménorrhée de 2 mois. *Actuellement aménorrhée de 3 mois*.

Examen. — Seins: n +, développés à 12 ans. Poils: n, développés à 13 ans. Vulve: n. Utérus: n.

Traitement. — C. J. le 22 juillet: règles le 27 juillet. En août: pas de piquêre, pas de règles. C. J. le 18 septembre: règles le

22 septembre. C. J. le 6 octobre: règles le 13 octobre. C. J. le 28 octobre: règles le 3 novembre. C. J. le 25 novembre: règles le 28 novembre. C. J. le 18 décembre: règles le 21 décembre. Règles les 12 janvier et 6 février.

La malade est réglée pendant 8 mois.

OBSERVATION VIII

Mlle M..., 17 ans (malade du Docteur Claude BÉCLÈRE).

Réglée à 14 ans 1/2, d'abord régulièrement, puis toutes les six semaines, puis toutes les huit semaines, enfin parfois tous les trois mois. Règles douloureuses. Actuellement aménorrhée de 5 mois.

Examen. — Taille 1 m. 60. Poids: 56 kg. Seins: n, développés à 13 ans. Poils: +. Vulve: n. — Utérus: n. —

Traitement. — C. J. le 24 août: règles le 28 août. C. J. le 10 septembre: règles le 16 septembre. C. J. le 30 septembre: règles le 6 octobre. Règles le 1^{er} novembre sans piquê.

Les règles sont revenues normalement pendant quatre mois de suite.

Dans ces deux dernières observations, comme nous l'avons signalé déjà dans la première observation de ce groupe, nous remarquons que le C. J., en raccourcissant le cycle menstruel, peut amener un certain degré de polyménorrhée. D'où la règle générale de ne donner la lutéine que trois ou quatre jours avant la date probable des prochaines règles.

Les huit observations qui précèdent sont résumées dans le Tableau IV.

TABEAU IV

Observations avec signes cliniques, sans dosages (traitement par le C. J.) : 8 obs.

Nom	Age	Puberté	Seins	Poils	Vulve	Utérus	Taille	Poids	Traitement
B...	22	12	12. + +	12 n +		—	1.60	58	Aménorrhée presque complète pendant 3 ans. Règles pendant 8 mois de suite par le C. J.
M...	19 1/2	13	12. + +	n +	+ +	n —	1.54	56	Aménorrhée de 4 mois. Règles pendant 3 mois de suite par le C. J.
Le T...	19	13	12. + +	12. n	n	n —	1.57	57	Aménorrhée de 2 mois. Règles pendant 3 mois de suite par le C. J.
O...	17 1/2	14	14. + +	n.	—	—	1.57	67	Aménorrhée de 2 mois. Règles pendant 7 mois de suite par le C. J.
H...	18	12	10. +	+	n	—	1.62	61	Aménorrhée de 2 mois. Règles pendant 5 mois de suite par le C. J.
M...	19	15	13. +	n.	n —	—	1.62	67	Aménorrhée de 2 ans. Règles pendant 8 mois par le C. J.
R...	19	14	12. n +	13. n	n	n			Aménorrhée de 3 mois. Règles pendant 8 mois par le C. J.
M...	17	14 1/2	13. n	+	n	n —	1.60	56	Aménorrhée de 5 mois. Règles pendant 4 mois de suite par le C. J.

Résultats du traitement par le Corps Jaune dans nos observations d'aménorrhée hyperhormonale.

Toutes nos observations, avec ou sans dosages — au total 14 observations — ont été traitées avec succès par le C. J. et ce succès a parfois été remarquable. En effet, dans la majorité des cas il a suffi d'une seule piqûre de lutéine pour voir les règles repaître dans les 3 à 5 jours qui ont suivi.

Il convient d'ailleurs de considérer, dans les résultats thérapeutiques, d'une part la durée de l'aménorrhée avant le traitement, d'autre part la durée d'observation des malades à partir du début du traitement.

La durée de l'aménorrhée varie dans nos observations de 3 ans (1 observation). à 2 mois (3 observations). On trouve des aménorrhées de 2 ans (1 observation), de 5 mois (2 observations), 4 mois (2 observations) et 3 mois (5 observations).

La durée d'observation avec règles normales chaque mois est également variable, sans jamais être cependant inférieure à 3 mois. Pour les malades qui ont été suivies régulièrement elle est de 8 mois (3 observations), 7 mois (1 observation), 6 mois (1 observation), 5 mois (3 observations), 4 mois (1 observation), 3 mois (4 observations).

CONCLUSIONS

L'étude d'ensemble des dosages hormonaux et des signes cliniques de développement des caractères sexuels secondaires montre qu'il existe deux types tout à fait opposés d'aménorrhée chez les jeunes filles vierges :

1° L'aménorrhée hypohormonale avec chiffres bas des dosages et signes cliniques de développement tardif et généralement insuffisant de l'appareil génital et des caractères sexuels secondaires.

2° L'aménorrhée hyperhormonale avec chiffres élevés, soit des hormones gonadotropes, soit plus souvent de la folliculine et signes cliniques de développement souvent précoce et généralement exagéré des caractères sexuels secondaires.

Dans l'aménorrhée hyperhormonale, les chiffres élevés des hormones gonadotropes ne s'observent que dans un tiers des cas et vont en général de 20 à 200 U. S. Les chiffres élevés de folliculine s'observent au contraire dans la presque totalité des observations et vont de 500 à 1.000 U. I. Le taux de prégnandiol est généralement inférieur à la normale qui est de 2 mg.

Le diagnostic différentiel entre l'aménorrhée hyperhormonale et l'aménorrhée hypohormonale se fait donc facilement par les dosages hormonaux quand ceux-ci sont pratiqués au bon moment ; mais ce diagnostic peut également se faire très facilement par l'étude détaillée des signes cliniques : âge de la puberté, âge d'apparition et degré de développement des seins, âge d'apparition et degré de

développement du système pileux, degré de développement de la vulve, degré de développement de l'utérus.

Le diagnostic différentiel de l'aménorrhée hyperhormonale a d'autant plus d'importance que le traitement est, lui aussi, tout à fait opposé au traitement de l'aménorrhée hypohormonale :

Dans l'aménorrhée hypohormonale il faut toujours donner de la folliculine, d'ailleurs à doses modérées, toujours associée à la lutéine, souvent associée également aux hormones gonadotropes ;

Au contraire, dans l'aménorrhée hyperhormonale il ne faut pas donner d'hormones gonadotropes, car il y en a déjà assez ou trop ; il ne faut pas donner non plus de folliculine, car il y en a presque toujours trop ;

Par contre il faut donner de l'hormone du Corps Jaune toute seule : une seule piqûre de lutéine, faite au bon moment, c'est-à-dire en plein cycle lutéinique vérifié par la température rectale matinale, provoque, en moyenne trois jours après, l'apparition de la menstruation.

Des aménorrhées datant de trois, quatre, cinq mois et même deux et trois ans ont été ainsi guéries par une piqûre unique de lutéine faite dans de bonnes conditions.

Des périodes d'observation de plus de six mois ont montré qu'avec une seule piqûre de lutéine par mois, répétée chaque mois, ces jeunes filles sont réglées régulièrement, comme elles ne l'avaient jamais été auparavant.

Vu
Le Doyen :
BAUDOUIN

Vu
Le Président de la Thèse :
ABRAMI

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris :
G. GIDEL

BIBLIOGRAPHIE

1. ALLEN (E.) et DOISY (E.-A.). — An ovarian hormone preliminary report on its localization, extraction and partial purification, and action in test animals. — *J.A.M.A.*, 1923, T. LXXXI, p. 819.
2. ALLEN (E.), HISAW (F.-L.), GARDNER (W.-U.). — The endocrine function of the ovaries, in Allen, sex and internal secretions. 2^e édit., p. 452.
3. ASCHHEIM (S.). — Ueber die Wirkungsart gonadotroper Stoffe auf den Eierstock. — *Arch. f. Gynäkol.*, 1933, T. CLV, p. 44.
4. ASCHHEIM (S.) et GESENIUS (H.). — Ueber stoffwechselwirkungen von sexual-hormonen auf ihr Erfolgsorgan. — *Arch. f. Gynäkol.*, 1933, T. CLIII, p. 434.
5. ASCHHEIM (S.) et ZONDEK (B.). — Das Hormon des Hypophysenvorderlappens. Testobjekt zum Nachweis des Hormons. — *Klin. Wochenschr.*, 1927, T. VI, p. 1322.
6. BAUCIU (O.). — Contribution à l'étude fonctionnelle du Corps Jaune par le dosage du Prégnañdiol. — Thèse de Paris, 1939.
7. BÉCLÈRE (Claude). — Conception actuelle de l'insuffisance ovarienne. — *Feuillets du Prat.*, déc. 1941.
8. BÉCLÈRE (Claude). — Dosages hormonaux dans l'aménorrhée primitive et dans l'aménorrhée secondaire des jeunes filles. — *Soc. Franç. de Gyn.*, 15 déc. 1941.

- 9 BÉCLÈRE (Claude). — Indications et Posologie de la Folliculine dans le traitement des aménorrhées secondaires des jeunes filles et des jeunes femmes. — *Paris-Médical*, 20 décembre 1942.
10. BÉCLÈRE (Claude). — La lutéine dans le traitement de certaines aménorrhées et hypoménorrhées. Importance du triple dosage d'Hormones Gonadotropes, de Folliculine et de Prégnandiol. — *Bull. Soc. Gynéc. et Obst.*, 3 novembre 1941, in Questions Gynécol. d'actualité, Expans. Scient. Franç., 1943.
11. BÉCLÈRE (Claude) et SIMONNET (H.). — Indications des dosages des Hormones Gonadotropes, des Corps œstrogènes et du Prégnandiol en gynécologie. — *Bull. Soc. Gynéc. et Obst.*, 7 juillet 1941.
12. BÉCLÈRE (Claude) et SIMONNET (H.). — Etude clinique et dosages d'Hormones Gonadotropes, de Folliculine et de Prégnandiol dans les Aménorrhées primitives et secondaires des jeunes filles. — Soc. Franç. de Gynéc., in Questions Gynéc. d'actual., Expansion Scient. Franç., 1943.
13. BOUIN (P.). — *Eléments d'histologie*, T. II, Alcan, Paris, 1932.
14. BOUIN (P.) et ANCEL (P.). — Sur la fonction du Corps Jaune. — C. R. Soc. Biol., 1909, T. LXVI, pp. 454-505-605-689.
15. BONIN (P.) et ANCEL (P.). — Sur la nature lipoïdienne d'une substance active sécrétée par le Corps Jaune des mammifères. — *J. de Phys. et de Path. gén.*, 1911.
16. BUTENANDT (A.). — Über das Hormon des Corpus Luteum. — *Hoppe Seyler's Zisch.*, 1934, pp. 227-840.
17. BUTENANDT (A.). — Biochemistry of the Sterol group. — *J. of the Soc. of Chem. Ind.*, 1936, T. XLV, pp. 753-891-990.
18. CORNER (G.-W.). — Influence of the ovarian Hormones,

- œstrin and Progestin, upon the menstrual cycle of the monkey. — *Am. J. Physiol.*, 1935, T. CXIII, p. 238.
19. CORNER (G.-W.) et ALLEN (W.-M.). — Physiology of the Corpus Luteum. Production of a special Uterine Reaction (Progestational Proliferation) by extracts of the Corpus Luteum. — *Am. J. Physiol.*, 1929, T. LXXXVIII, p. 326.
20. CORNER (G.-W.) et ALLEN (W.-M.). — Inhibition of Menstruation by cristalline Progesterone. — *Proc. Soc. Expér. Biol. and Med.*, 1936, T. XXXIV, p. 723.
21. COTTE (G.). — Kystes du Corps Jaune et Aménorrhée. — Soc. de Chir. de Lyon, 8 mai 1930, in *Lyon Chir.*, 1930.
22. COTTE (G.). — Les troubles fonctionnels de l'appareil génital de la femme, 1931.
23. COURRIER (R.). — L'Hormone Folliculaire inhibe-t-elle l'Hormone lutéinique? — *C. R. Soc. Biol.*, 1928, T. LIXL, p. 224.
24. COURRIER (R.). — Recherches sur l'antagonisme des Hormones Folliculaire et Lutéinique. — *C. R. Soc. Biol.*, 1930, T. CIV, p. 280.
25. COURRIER (R.). — Les Hormones sexuelles. — *C. R. Soc. Biol.*, 1931, T. CVII, p. 1367.
26. COURRIER (R.). — L'antagonisme hormonal ovarien. — *Bull. Histol. appliqu.*, 1935, T. XII, p. 261.
27. COURRIER (R.) et MASSÉ (R.). — Les rapports qui existent entre les Hormones Folliculaire et Lutéinique. — *C. R. Soc. Biol.*, 1928, T. LIXL, p. 263.
28. COURRIER (R.) et MASSÉ (R.). — La Folliculine ne peut remplacer l'Hormone lutéinique. — *C. R. Soc. Biol.*, 1928, T. LIXL, p. 265.
29. DOISY (E.-A.). — Biochemistry of the œstrogenic compounds, in Allen, *Sex and internal Secretions*, 2^e édit., p. 846.

30. FRAENKEL (L.). — Die Funktion des Corpus Luteum. — *Arch. f. Gynäk.*, 1903, T. LXVIII, p. 438.
31. FRANK (R.-T.). GOLDBERGER (M.-A.), SALMON (V.-J.), FELSHIN (G.). — Amenorrhea: its causation and treatment. — *Journ. of the Amer. Med. Assoc.*, T. 109, n° 23, 4 déc. 1937.
32. FRUHINSHOLZ (A.). — Les décalages thermiques du début de la gestation. — *Bull. Soc. Obst. et Gynéc.*, 1929, 307.
33. FRUHINSHOLZ (A.). — Les modifications thermiques du début de la gestation. — *Bull. Soc. Obst. et Gynéc.*, 1930, 533.
34. HOVELACQUE (Mme). — L'hyperthermie prémenstruelle. — Thèse de Paris 1920-21.
35. ISCOVESCO (H.). — Le lipoïde utéro-stimulant de l'ovaire. Propriétés physiologiques. — *C. R. Biol.*, 1912, 73, 104.
36. KAUFFMANN (C.). — Die Behandlung der Amenorrhoe mit hohen Dosen der Ovarialhormone. — *Klin. Wochenschr.*, 1933, 12, 1557-1562.
37. KAUFFMANN (C.). — Therapeutics with ovarian hormones. — *J. Obst.*, 1935, 42, 400-433.
38. LOEB (L.). — The production of deciduomata and the relation between the ovaries and the formation of the decidua. — *J. A. M. A.*, 1908, T. L., p. 1897.
39. LÆSER (A.). — La fonction hormonale de l'ovaire et la détermination des doses d'hormones ovariennes provoquant la menstruation. — 3^e Congrès Franç. de Gynéc., in *Revue Gyn. Obst.*, 1934, 29, 731-734.
40. MEDVEDEFF-CHAILLET (N.). — Les moyens cliniques d'appréciation de l'activité lutéinique en dehors de la gestation. — Thèse de Paris 1941.

41. MILEFF (A.). — Recherches sur l'histophysiologie normale et pathologique de la muqueuse vaginale. — Thèse de Lyon, 1938-39.
42. MOCQUOT (P.) et PALMER (R.). — Courbe de température et actions hormonales en gynécologie. — *Presse Médic.*, 23 mars 1940.
43. MORICARD (R.). — Isolement chimique d'états pathologiques déterminés par une diminution de la réceptivité utérine à l'action de la Folliculine. — *Bull. Soc. Obst. et Gyn.*, 136, T. XXV, p. 533.
44. MORICARD (R.) et MORICARD (F.). — Exploration cyto-hormonale et importance de la recherche du glycogène dans les biopsies endo-utérines pour l'étude de la fonction du Corps Jaune chez la femme. — *Rev. Franç. de Gyn. et d'Obst.*, 1941, T. XXXVI, p. 263.
45. NETTER (A.). — Etude critique de la valeur des tests de la fonction ovarienne. — *Presse Méd.*, 4-7 fév. 1942.
46. NEUSTAEDTER (T.). — The production of an active endometrium in the human castrate. — *Am. J. Obst.*, 1935, 29, 680-685.
47. NOVAK (E.). — The morphology of the genital Epithelia, with special reference to differenciation anomalies. — *Am. J. Obst and Gyn.*, 1932, T. XXIV, p. 635.
48. NOVAK (E.). — A Suction-Curet apparatus for endometrial biopsy. — *J. A. M. A.*, 1935, T. CIV, p. 1497.
49. PALMER (R.). — Congrès des Gyn. et Obst. de franç. — Lausanne, juillet 1939.
50. PALMER (R.). — Explorations fonctionnelles échelonnées et convergentes et diagnostic hormonal de la stérilité. — *Rev. Franç. de Gyn. et d'Obst.*, 1941, T. XXXVI, p. 263.
51. PALMER (R.) et DEVILLERS. — Cycle ovarien et courbes

- thermiques. Utilisation pour le diagnostic de la date d'ovulation. — *Soc. Franç. de Gyn.*, fév. 1939.
52. PRENANT (A.). — La valeur morphologique du Corps Jaune. Son action physiologique et thérapeutique possible. — *Revue générale des Sciences*, 1898, T. IX, p. 646.
53. RIES. — Alternative periodic ovarian swellings. — *J. A. M. A.*, 1919.
54. ROBEY (M.). — Contribution à l'étude du Prénandiol. — Thèse de Paris 1941.
55. RUBENSTEIN. — *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1937, 35, 168.
56. SAINTON (P.), SIMONNET (H.), BROUHA (L.). — Endocrinologie clinique, thérapeutique et expérimentale. — Masson et Cie, Paris, 1942.
57. SCHRODER (R.). — Ueber das Verhalten der Uterusschleimhaut um die Zeit der Menstruation. — *Monsatshr. f. Geburtsh. und Gynäk.*, 1914. T. XXXIX, p. 3.
58. SCHRODER (R.). — Das mensuelle Genitalzyklus des werbes und Seine Storungen. *Handbruch der Gynäk.*, I. 2.
59. SIEBKE (H.). — Die Behandlung des Ovarialinsuffizienz unit Sexualhormon. — *Münch. Med. Woch.*, 1929, 76, 1752-1755.
60. SIMONNET (H.). — L'Hormone Folliculaire. — Masson et Cie, 1937.
61. SIMONNET (H.) et BÉCLÈRE (Claude). — Dosages des diverses hormones dans l'urine et dans le sang chez les jeunes filles vierges. VIII^e Congrès Franç. de Gynéc., Lille, 27-30 mai 1939.
62. SIMONNET (H.) et BÉCLÈRE (Claude). — Valeur des dosages des corps œstrogènes, des Gonadostimulines et du Prénandiol dans les troubles fonctionnels gynécologiques. — *Annales d'Endocrinol.*, sept. 1942.

63. SIMONNET (H.) et BÉCLÈRE (Claude). — Valeur biologique et signification des dosages d'Hormones Gonadotropes, de Folliculine et de Prégnandiol dans les urines. — *Presse Médicale*, 27 février 1943.
64. SIMONNET (H.) et ROBEY (M.). — Le Corps Jaune. — Masson et Cie, 1939.
65. SMITH (P.-E.). — The effect on the gonades of the ablation and implantation of the Hypophyses, in Allen, Sex and internal Secretions, 2^e édit., p. 931.
66. SMITH (P.-E.) et ENGLE (E.-T.). — Evidence of a correlation between the amount of gonadal stimulating hormone present in the pituitary of the guinea-pig and the stage of the reproduction cycle. — *Anat. Rec.*, 1929, 42, 38.
67. VARANGOT (J.). — Hormonothérapie gynécologique. — Masson et Cie, 1942.
68. VARANGOT (J.). — Soc. Gyn. et Obst., Paris, séance du 4 mai 1942.
69. VARANGOT (J.) et CHAILLEY (H.). — C. R. Soc. Biol., 1942, 136, p. 287.
70. WAGNER. — Corpus Luteum und Amenorrhoe. — *Zent. f. Gynäk.*, 1928.
71. ZONDEK (B.). — Folliculin. *Klin. Woch.*, 1929, 8, 2229-2232.
72. ZONDEK (B.). — Polyhormonale krankheitsbilder. Funktionelle Betrachtung Gynäkologischer Erkrankungen. *Zent. f. Gynäk.*, Leipzig, 1930, 54, 1-7.
73. ZONDEK (B.). — Affections polyhormonales. — *Zent. f. Gynäk.*, 1930, n° 1.
74. ZONDEK (B.). — Primäre polyhormonale Amenorrhoe mit glandular cystisch-hyperplastischer Schleimhaut. —

Acta obst. et gyn. Scand., Stockholm, 1934, 13, 309-314.

75. ZONDEK (B.). — Zur hormonalen Regulierung der Ovarialfunktion. — *Wien. Med. Woch.*, 1934, 34, 599-601.
 76. ZONDEK (B.). — Die Hormone des Ovariums und des Hypophysenvorderlappens. — Wien, Springer, 1935.
 77. ZONDEK (B.) et ASCHHEIM (S.). — Hypophysenvorderlappen und Ovarium. Beziehungen der endokrinen Drüsen zur Ovarialfunktion. — *Arch. f. Gynäk.*, 1927, T. CXXX.
-

